

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Rudolf Praus

2013

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci

**Přínos echokardiografie u nemocných se srdeční
resynchronizační léčbou**

**The contribution of echocardiography in patients with cardiac
resynchronization therapy**

MUDr. Rudolf Praus

Školitel: Doc. MUDr. Petr Pařízek, Ph.D.

Hradec Králové, 14. 6. 2013

Obhajoba dne:

(doplň studijní odd.)

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 14. 6. 2013

Poděkování

Poděkování náleží všem, kteří jakýmkoliv způsobem – radou či pomocí – přispěli ke vzniku této práce.

Na prvním místě bych chtěl poděkovat doc. MUDr. Petru Pařízkovi, Ph.D. – mému školiteli, který mi od roku 2005 předával své odborné znalosti a dlouholeté zkušenosti s problematikou resynchronizační léčby a přispěl svým vedením a cennými radami k této práci.

Velký dík patří celému týmu oddělení elektrofyzologie a kardiostimulace FN Hradec Králové za trvalou pomoc a podporu při realizaci disertační práce, zejména mým kolegům doc. MUDr. Luděkovi Hamanovi, Ph.D., MUDr. Miloslavu Tauchmanovi a ing. Jiřímu Popelkovi.

Velice jsem zavázán panu Mgr. Václavu Bláhovi za pomoc při statistickém zpracování dat.

Zvláštní poděkování zaslouží celá má rodina, která mi vytvořila nezbytné zázemí a po řadu let projevovala velkou dávku tolerance a trpělivosti.

Rudolf Praus

Projekt vznikl za podpory grantu GAUK č. 66809.

Obsah

	Strana
Obsah	5
Seznam použitých zkratk	7
1. Úvod do problematiky	8
1.1. Srdeční selhání, poruchy vedení a jejich vliv na srdeční funkci.....	8
1.2. Význam kardiostimulace pro léčbu srdečního selhání	10
1.3. Biventrikulární stimulace - její vývoj, význam	12
1.4. Biventrikulární stimulace - technika implantace a komplikace	14
1.5. Současná guidelines k resynchronizační léčbě	16
1.6. Význam doby trvání komplexu QRS pro resynchronizační léčbu	17
1.7. Význam echokardiografie při resynchronizační léčbě	19
1.8. Echokardiografické metody a parametry užívané k hodnocení mechanické dyssynchronie	19
1.8.1 M-mode echokardiografie	19
1.8.2. Pulzní dopplerovská echokardiografie	20
1.8.3. Tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue doppler imaging – TDI)	22
1.8.4. Hodnocení deformace (strain), rychlosti deformace (strain rate), speckle tracking echokardiografie	25
1.8.5. Trojrozměrná echokardiografie	27
1.8.6. Požadavky na optimální metodu hodnocení mechanické dyssynchronie	28
1.8.7. Současný pohled na význam stanovení mechanické dyssynchronie pro predikci odpovědi na resynchronizační léčbu	29
1.9. Optimalizace nastavení biventrikulárního kardiostimulátoru	31
1.9.1. Optimalizace mezikomorového zpoždění (VV delay)	31
1.10. Resynchronizační léčba a pravá komora	33
1.10.1. Účinek resynchronizační léčby na funkci pravé komory	33
1.10.2. Vztah mezi funkcí pravé a levé komory a parametry dyssynchronie	34
1.10.3. Přímé účinky resynchronizační léčby na funkci pravé komory	35

2. Cíle disertační práce.....	36
3. Soubor nemocných, statistická analýza.....	37
3.1. Základní soubor nemocných a metody.....	37
3.2. Soubor nemocných a použité metody optimalizace mezikomorového zpoždění... 41	41
3.3. Statistická analýza.	42
4. Vlastní výsledky.....	43
4.1. Klinické a echokardiografické změny u biventrikulární stimulace u klinických respondérů a non-respondérů.....	43
4.2. Rozdíly v efektu resynchronizační léčby v jednotlivých podskupinách	50
4.2.1. Rozdíly u pacientů s průkazem či bez průkazu komorové dyssynchronie před implantací.....	50
4.2.2. Rozdíly dle etiologie srdečního selhání.....	53
4.2.3. Rozdíly dle vstupního rytmu.....	57
4.2.4. Rozdíly u primoimplantovaných a upgradovaných na biventrikulární stimulaci..	60
4.3. Optimalizace mezikomorového zpoždění.....	62
5. Diskuse.....	65
6. Závěry.....	70
6.1. Souhrn z hlediska přínosu výzkumu, přínosu doktoranda k řešení disertační práce, zdůvodnění původnosti	72
7. Použitá literatura.....	73
8. Přílohy.....	93

Seznam použitých zkratk

AVD	Atrioventrikulární zpoždění (atrioventricular delay)
BiV ICD	Biventrikulární kardiostimulátor s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem
BiV KS	Biventrikulární kardiostimulátor
BS	Biventrikulární stimulace
CW	Kontinuální dopplerovský způsob (continuous wave)
DDD	Dvoudutinová stimulace
DKMP	Dilatační kardiomyopatie
EDD LK	Diastolický rozměr levé komory (end-diastolic diameter)
EF LK	Ejekční frakce levé komory
EF PK	Ejekční frakce pravé komory
EKG	Elektrokardiogram
ICD	Implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator)
ICHS	Ischemická choroba srdeční
KMP	Kardiomyopatie
LBBB	Blokáda levého raménka Tawarova (left bundle branch block)
ESV LK	Objem levé komory na konci diastoly (left ventricular end-systolic volume)
LVOT	Výtokový trakt levé komory (left ventricular outflow tract)
NT-proBNP	N-terminální fragment natriuretického peptidu B (brain natriuretic peptide)
NYHA	Klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association)
PG _{max}	Maximální tlakový gradient
PW	Pulzní dopplerovský způsob (pulsed wave)
QoL	Kvalita života (quality of life)
QRS	Komplex QRS na EKG
SRL	Srdeční resynchronizační léčba
VTI	Integrál rychlosti proudění v průběhu jeho trvání (velocity time integral)
VVD	Mezikomorové zpoždění (interventricular delay)
VVI	Jednodutinová, komorová stimulace (inhibovaná spontánní komorovou aktivitou)
6MWT	Šestimínutový test chůze (6-minute walk test)

1. Úvod do problematiky

Chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u 0,4–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Zlepšená léčba akutních stavů (hlavně akutního infarktu myokardu) umožňuje, aby více nemocných dospělo do chronického srdečního selhání. Onemocnění má špatnou prognózu, diagnostika i léčba jsou náročné, a to nejen medicínsky, ale i ekonomicky.

Přístup k nemocnému se srdeční insuficiencí se během posledního desetiletí výrazně změnil. Současná terapie je zaměřena nejen na ovlivnění symptomů, ale především na ovlivnění výskytu a progresu srdečního selhání a na snížení úmrtnosti. Podobně jako v jiných oblastech kardiologie má zásadní význam stanovit si pravidla pro diagnostiku a léčbu, která vycházejí ze současné úrovně vědomostí a jsou vodítkem pro praktického lékaře i pro kardiologa či internistu. Většina léčebných postupů je dnes podložena výsledky velkých randomizovaných studií, které dokládají, že daný léčebný postup je pro nemocného prospěšný, a to buď prodloužením života a/nebo zlepšením jeho kvality. Kromě pokroku ve farmakoterapii prognózu nemocných s CHSS významně ovlivnilo zavedení resynchronizační léčby a implantabilních defibrilátorů do klinické praxe. Mnohem častěji jsou taktéž nemocní se srdečním selháním indikováni k revaskularizační léčbě.

1.1. Srdeční selhání, poruchy vedení a jejich vliv na srdeční funkci

Porozumění vlivu poruch srdečního rytmu na srdeční funkci je klíčové pro pochopení mechanismu, kterým srdeční resynchronizační léčba (SRL) navozuje klinické zlepšení. Srdeční převodní systém hraje za normálních okolností klíčovou roli nejen při regulaci srdeční frekvence, ale současně také významně ovlivňuje správné načasování síňové systoly a koordinaci kontrakce srdečních komor. Porucha kterékoliv z těchto komponent může vést ke snížení srdečního výkonu.

Poškození funkce sinusového uzlu může vést k chronotropní inkompetenci a nedostatečnému vzestupu srdeční frekvence při zátěži.

Porucha vedení atrioventrikulárním (AV) uzlem vede ke ztrátě synchronie kontrakce síní a komor. U pacientů s CHSS se často prodlužuje AV-vedení, které pak vede ke zpoždění síňové kontrakce. Ta se poté posouvá do období časného plnění komor, a tím vede ke zmenšení síňového příspěvku na diastolickém plnění komor. Optimální sekvence

síňokomorové kontrakce je také důležitá pro správnou funkci mitrální chlopně. Při výrazném prodloužení AV-vedení může zůstat mitrální chlopeň na začátku systoly otevřená. V takovém případě je její uzavření plně závislé na vyvinutí dostatečného tlaku v levé komoře (LK) v průběhu systoly. Opoždění komorové kontrakce tak může prohloubit presystolickou mitrální insuficienci. Výrazné prodloužení AV-intervalu (nad 250 ms) navíc vede ke zkrácení diastolického plnění komor (26).

Srdeční funkce je však nejvíce ovlivněna poruchami vedení na úrovni srdečních komor. Normální kontrakce obou komor je synchronní, tj. aktivace LK předchází asi o 10 ms aktivaci pravé komory (PK) a v komorách samotných se elektrický impuls šíří velmi rychle sítí subendokardiálně uložených vláken (42). K prodloužení aktivace komor, které se na povrchovém EKG projeví rozšířením komplexu QRS, může dojít ze 2 základních důvodů. Prvním z nich je poškození subendokardiálně uložené sítě buněk převodního systému, které vede ke zpomalení vedení uvnitř vlastní srdeční dutiny (nitrokomorová či intraventrikulární porucha vedení), druhým důvodem může být porušená synchronie aktivace obou komor (mezikomorová či interventrikulární porucha vedení) (73).

Tyto výše zmíněné poruchy komorového vedení (v nejtypičtější formě v podobě blokády levého Tawarova raménka) se vyskytují asi u 15 % pacientů se srdečním selháním (54). U pacientů se středně těžkým a těžkým CHSS je prevalence převodní poruchy u více než 30% případů (1,44,96). Dlouho byly poruchy komorového vedení považovány za epifenomén dilatace srdce. V současné době však existuje řada důkazů o tom, že porušení synchronní aktivace nepříznivě ovlivňuje srdeční výkon, a tím dále přispívá k progresi srdečního onemocnění. Zajímavým faktem je zjištění, že míra poruchy komorového vedení (vyjádřená šíří komplexu QRS), představuje významný rizikový faktor nepříznivě ovlivňující mortalitu pacientů s CHSS (1). Metaanalýzy několika studií a registrů prokázaly, že čím širší je komplex QRS, tím je horší prognóza pacientů s CHSS.

Při poruše nitrokomorového vedení dochází k rozdělení LK na časně aktivované segmenty (nejčastěji septum) a pozdně aktivované segmenty (nejčastěji laterální stěna). Časně aktivované segmenty se kontrahují při menším napětí stěny myokardu. V době kontrakce časně aktivovaných segmentů nejsou pozdní segmenty ještě aktivovány, proto dochází k jejich pasivní distenzi. Díky tomu pak pozdně aktivované segmenty pracují s větším předpětím. Jak systola postupuje, tak kontrakce pozdně aktivovaných segmentů naopak rozpíná segmenty časně aktivované a dále tak limituje jejich systolický příspěvek. Práce časně aktivovaných segmentů je sice menší (pracují při menším napětí stěny), ale zato zcela nevyužitá, protože při jejich kontrakci tlak v LK nepřevyší diastolický tlak v

aortě. Pozdně aktivované segmenty naopak vykonávají v systole práci při větší energetické náročnosti, ale i zde je část energie spotřebována na roztažení již relaxujících časné aktivovaných segmentů. Výsledkem všech těchto dějů je dyskoordinovaná kontrakce LK s typickým „kývavým“ pohybem detekovatelným echokardiograficky, vedoucí ke snížení tepového objemu LK, zvýšení energetické spotřeby a zhoršení mitrální regurgitace při dyskoordinaci papilárních svalů. Pozdně systolické napětí septa vede navíc k repolarizační nehomogenitě a ke stimulaci napětí aktivovaných iontových kanálů a případné provokaci arytmií (43).

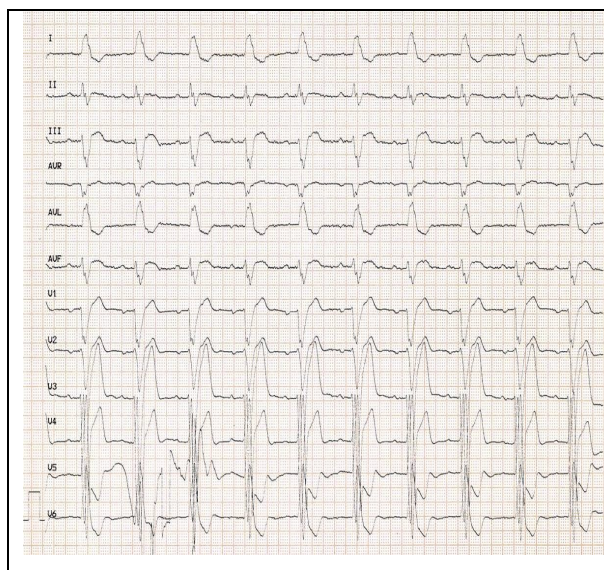
Vedle poruch vedení lokalizovaných uvnitř LK hraje důležitou roli i porušení mezikomorové synchronie. Při bloádě levého Tawarova raménka (left bundle branch block – LBBB) aktivace PK předchází aktivaci LK, což vede k předčasnému vzestupu tlaku v pravostranných oddílech, k následnému přesunu mezikomorového septa směrem do LK, a tím dále ke zhoršení jejího plnění. Časná kontrakce septa je poté následována opožděnou kontrakcí laterální stěny, která způsobuje zpětné vyklenutí mezikomorového septa – tzv. paradoxní pohyb. Z některých prací je zřejmé, že u konkrétního pacienta nelze z morfologie komplexu QRS jednoznačně rozlišit, do jaké míry se na porušeném vedení podílí porucha mezikomorového, resp. nitrokomorového vedení v LK. U pacientů s idiopatickou dilatační kardiomyopatií převažuje mezikomorové zpoždění vedení vzruchu s relativně homogenním vedením v LK a šíře komplexu QRS je u nich ovlivněna především dilatací LK. Nemocní s ischemickou dysfunkcí LK vykazují obvykle velmi nehomogenní šíření aktivace v LK, přičemž zpomalení vedení je lokalizováno nejčastěji v okolí jizvy po infarktu myokardu a nejpozději aktivovaná oblast odpovídá laterální části jizvy (84).

1.2. Význam kardiostimulace pro léčbu srdečního selhání

Historicky první snahy o doplňkovou léčbu pomocí kardiostimulace vycházely z konceptu úpravy načasování kontrakce síní a komor u nemocných s AV-blokádou I. stupně. Takové optimalizace AV-zpoždění bylo dosahováno běžnou 2dutinovou stimulací s nastaveným krátkým AV-intervalem. Přestože první výsledky svědčily pro významné zlepšení stavu u vybraných nemocných (57), následně kontrolované studie účinnost této formy stimulace nepotvrdily (50,81). 2dutinová stimulace na jedné straně sice dovoluje obnovu fyziologického plnění, ale současně přináší nežádoucí hemodynamické zhoršení v důsledku stimulace hrotu pravé komory (69). Ta vede u řady nemocných s CHSS

k zvýraznění poruchy mechanické komorové synchronie a k sekundárnímu zhoršení systolické a diastolické funkce levé komory (115). Podobně nepřesvědčivé byly výsledky 2dutinové stimulace s umístěním komorové elektrody ve výtokovém traktu pravé komory (111).

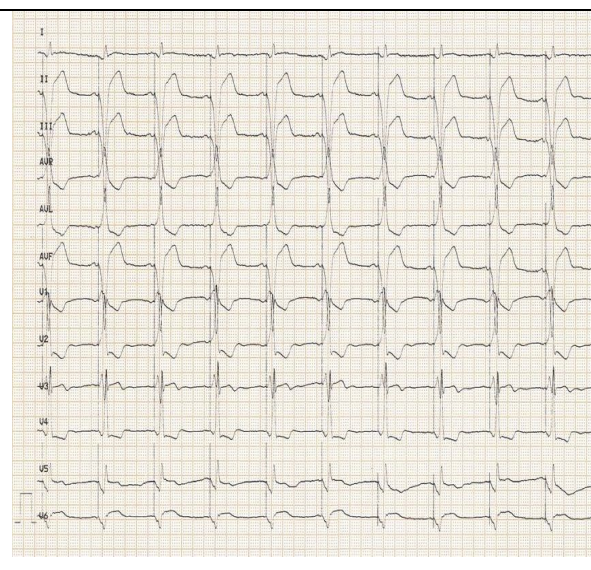
Zkušenosti získané z období klinického testování 2dutinové kardiostimulace u nemocných s CHSS přispěly k formulování konceptu SRL (7,10,21,31,46), která spočívá v implantaci speciálního biventrikulárního kardiostimulátoru vybaveného třemi nezávislými elektrodami: síňovou, pravokomorovou a levokomorovou. Cílem této léčby je kromě optimalizace AV-zpoždění především úprava elektromechanické dyssynchronie srdečních komor (52). Ta je primárním důsledkem kombinace poruch vedení vzruchu v komorách, resp. mezi oběma komorami (v nejtypičtější formě v podobě LBBB), které vznikají v důsledku onemocnění a současně vedou k řadě dějů, působících další progresi (obr. č. 1 a 2). U nemocných s fibrilací síní odpadá možnost optimalizace AV-synchronizace, přesto jim lze poskytnout možnost resynchronizace komorové kontrakce pomocí samotné biventrikulární kardiostimulace.



Obr. č. 1

Ukázka 12svodového EKG

Blokáda levého Tawarova raménka – šíře komplexu QRS 220 ms.



Obr. č. 2

Ukázka 12svodového EKG

Změna EKG po implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru – šíře komplexu QRS 160 ms.

1.3. Biventrikulární stimulace - její vývoj, význam

Biventrikulární stimulace byla poprvé použita Befelerem na sklonku 70. let minulého století (17). Befeler zkoušel její antiarytmický účinek. Další zprávy o použití levokomorové stimulace pocházejí z r. 1983 (34). Na pouhých 4 pacientech byl radionuklidovou metodou prokázán nárůst ejekční frakce levé komory (EF LK) o 25 %. Teprve až po dalších 13 letech se objevilo první systematické hodnocení této techniky. Cazeau ukázal na 8 pacientech, že biventrikulární stimulace vede k nárůstu srdečního výdeje, zvýšení systolického tlaku a poklesu tlaku v zaklínění (31). Ve studiích Kasse a Auricchia bylo poprvé prokázáno, že samotná levokomorová stimulace může být hemodynamicky výhodnější než stimulace biventrikulární (7,65).

K dnešnímu datu existuje řada ukončených, multicentrických, randomizovaných studií hodnotících dlouhodobý efekt SRL, kde celkový počet pacientů přesáhl 4000 (tab. č. 1). Studie sledovaly vliv SRL na subjektivní obtíže, na progresi onemocnění ve smyslu morbidity a mortality a na srdeční funkce a remodelaci. Mezi obvyklá kritéria pro zařazení do studií patřily: sinusový rytmus, optimální farmakologická léčba, funkční klasifikace NYHA III-IV (New York Heart Association - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti), $EF\ LK \leq 35\%$, různě definovaná dilatace LK a trvání komplexu QRS ≥ 120 ms (nebo 150 ms). Ve všech bylo potvrzeno signifikantní zmírnění symptomů, zvýšená tolerance námahy, významné zlepšení kvality života a významné snížení počtu hospitalizací i doby hospitalizace pro srdeční selhání. Nejdůležitějším zjištěním byl ale průkaz poklesu celkové mortality (studie CARE HF a COMPANION) (27,32) (obr. č. 3 a 4).

Snížení morbidity bylo zjištěno ve třech nedávno provedených randomizovaných prospektivních multicentrických studiích u pacientů s méně závažným srdečním selháním NYHA II (MADIT-CRT, REVERSE a RAFT) (33,72,79,105). Zlepšení bylo pozorováno především u pacientů s komplexem QRS ≥ 150 ms a typickou bloádou levého raménka Tawarova.

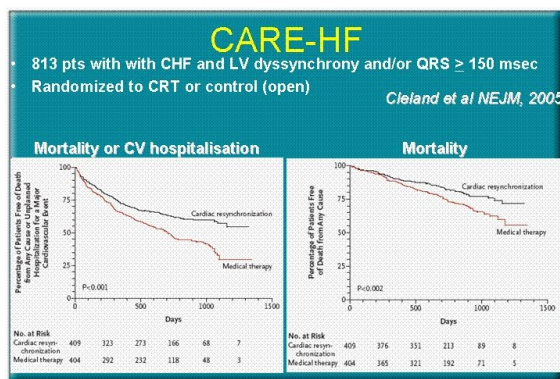
U pacientů s permanentní fibrilací síní větší prospektivní observační studie prokázaly významné zlepšení funkce LK a tolerance zátěže při 100 % efektivní biventrikulární stimulaci po ablaci AV uzlu (srovnatelné s výsledky u nemocných se sinusovým rytmem) (48).

Tabulka č.1

Randomizované studie hodnotící efekt biventrikulární stimulace u srdečního selhání

Název studie	Třída NYHA	EF LK (%)	QRS (ms)	Sledované parametry	Doba sledování/léčba	Výsledky
		Zařazovací limit	Zařazovací limit			
MUSTIC-SR	III	≤ 35	≥ 150	6min test, QoL,pVO ₂ , hosp.	6 měs., BiV KS	Zlepšení: 6min test, QoL,pVO ₂ ; snížila hosp.
MIRACLE	III,IV	≤ 35	≥ 130	NYHA, QoL,pVO ₂	6 měs., BiV KS	Zlepšení: NYHA, 6min test, pVO ₂ ;
MUSTIC AF	III	≤ 35	≥ 200 (stim. QRS)	6min test, QoL,pVO ₂ , hosp.	6 měs., BiV KS	Zlepšení: vše, snížení hosp.
PATH CHF	III,IV			6min test, pVO ₂	6 měs., BiV KS	Zlepšení: 6min test, pVO ₂
MIRACLE ICD	III,IV	≤ 35	≥ 130	6min test, QoL, hosp.	ICD vs.BiV ICD 6 měs.	BiV ICD zlepšila vše (ICD – ne)
CONTAK CD	III,IV			Mortalita + hosp. SS, pVO ₂ , 6min test, NYHA, QoL, EDD+EF LK	ICD vs.BiV ICD 6 měs.	BiV ICD zlepšila: pVO ₂ , 6min test, zmenšení EDD LK a zlepšení EF LK
MIRACLE ICD II	II	≤ 35	≥ 130	VE/CO ₂ , pVO ₂ , NYHA, QoL, 6 min test, objem LK/EF	ICD vs.BiV ICD 6 měs.	BiV ICD zlepšila: NYHA, VE/CO ₂ , objem LK, EF LK
COMPANION	III,IV	≤ 35	≥ 120	Celková mortalita nebo hosp. celková mortalita	OF, BiV ICD,BiV KS, 15 měs.	BiV KS+BiV ICD: snížily celkovou mortalitu nebo hosp. pouze BiV ICD: snížila celkovou mortalitu
CARE-HF	III,IV	≤ 35	≥ 120	Celková mortalita nebo hosp. pro velké KV příhody, smrt z jakékoli příčiny	OF, BiV KS, 29 měs.	BiV KS snížila celkovou mortalitu nebo hosp. pro velké KV příhody i smrt z jakékoli příčiny
REVERSE	I,II	≤ 40	≥ 120	% zhoršení, ESV, EDV LK	OF, BiV ICD, BiV KS, 24 měs.	SRL: snížení % zhoršení, prodloužení doby do první hosp. či do úmrtí z jakékoli příčiny, významná remodelace LK
MADIT CRT	I,II	≤ 30	≥ 130	Kombinace úmrtí z jakékoli příčiny a nefatálních příhod souvis. se SS	ICD vs. BiV ICD	BiV ICD: snížení morbidity
RAFT	II,III	≤ 30	≥ 130	Kombinace úmrtí z jakékoli příčiny a zhoršení SS vedoucí k hospitalizaci	ICD vs. BiV ICD, 40 měs.	BiV ICD: snížení mortality i morbidity

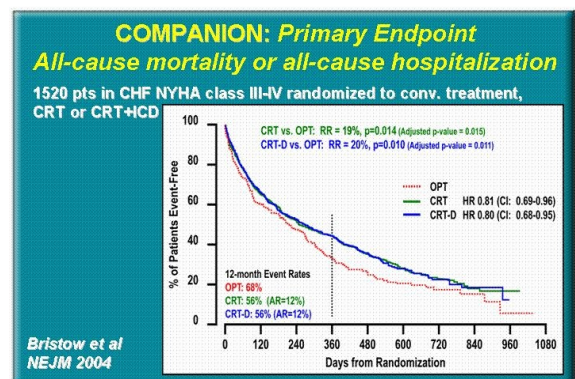
Vysvětlivky: *QoL* - kvalita života, *pVO₂* - vrcholová spotřeba kyslíku, *hosp.* - hospitalizace, *LK* - levá komora, *EF LK* - ejekční frakce levé komory, *EDD LK* - enddiastolický rozměr levé komory, *ESV LK* - endsystolický objem levé komory, *EDV LK* - enddiastolický objem levé komory, *ICD* - implantabilní kardioverter-defibrilátor, *BiV KS* - resynchronizační léčba pomocí biventrikulárního kardiostimulátoru, *BiV ICD* - resynchronizační léčba pomocí biventrikulárního kardiostimulátoru s defibrilátorem, *VE/CO₂* - poměr ventilace/oxid uhličitý, *OF* - optimální farmakoterapie, *SS* - srdeční selhání, *KV* - kardiovaskulární, *NYHA* - New York Heart Association (klasifikace srdečního selhávání).



Obr.č. 3

Výsledky studie CARE HF

Převzato z ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CHF – 2005.



Obr. č. 4

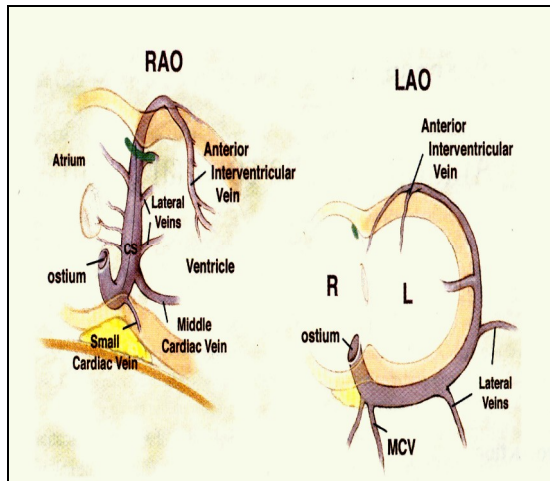
Výsledky studie COMPANION

Převzato z ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CHF – 2005.

1.4. Biventrikulární stimulace - technika implantace a komplikace

Pro implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru je v současné době nejčastěji používán transvenózní přístup. Druhou možností je chirurgický přístup z laterální thorakotomie. Pravostranné elektrody se implantují standardním způsobem. Elektroda do pravé síně se nejčastěji zavádí do ouška pravé síně. Místo implantace pravokomorové elektrody je u různých autorů různé. Může být implantována do hrotu pravé komory či výtokového traktu pravé komory, ale většina center (podobně i na našem pracovišti) nyní implantuje elektrodu do oblasti středního mezikomorového septa. Levokomorová elektroda je nyní nejčastěji implantována cestou koronárního sinu do jeho laterální, anterolaterální či posterolaterální větve (obr. č. 5, 6, 7). Komplikace implantace se jednak kryjí s možnými komplikacemi jako při implantaci standardního kardiostimulátoru (pneumo/hemothorax při

punkci podklíčkové žíly, krvácení do kapsy kardiostimulátoru, infekce v kapse či trombóza podklíčkové žíly, tamponáda). K těmto komplikacím přistupují specifické komplikace související s manipulací a zaváděním elektrody do koronárního sinu (disekce koronárního sinu nebo jeho perforace, trombóza koronárního sinu, potřeba repozice levokomorové elektrody, stimulace n.frenicus nebo vzácně stimulace mezižeberních svalů, technický neúspěch implantace pro nepříznivou anatomii koronárního sinu).



Obr. č. 5

Schéma anatomie koronárního sinu

RAO – pravá šikmá projekce

LAO – levá šikmá projekce

MCV – Middle Cardiac Vein

Převzato z Yu, C.M, Hayes, D.L., Auricchio A. Cardiac Resynchronization Therapy.

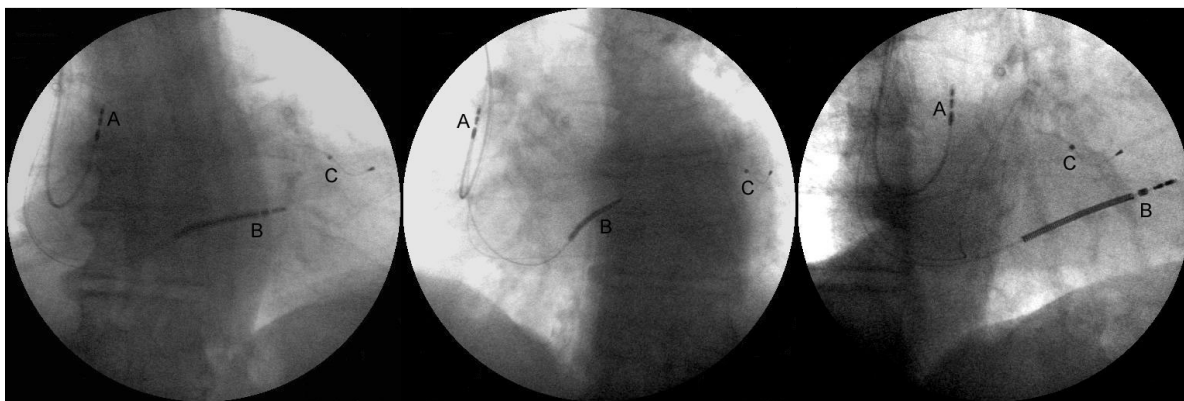
Singapore: Blackwell Publishing, 2006.

334 s. ISBN – 13:978 – 1 - 4051 – 4282-3.



Obr. č. 6

Venogram koronárního sinu s jeho anterolaterální větví v pravé šikmé projekci (RAO).



Obr. č. 7

Poloha elektrod po implantaci v jednotlivých projekcích

A – síňová elektroda v horní pravé síni

B – defibrilační elektroda v pravé komoře

C – levokomorová elektroda v anterolaterální větvi koronárního sinu

Skiagram vlevo – předozadní projekce (AP)

Skiagram uprostřed – levá šikmá projekce (LAO)

Skiagram vpravo – pravá šikmá projekce (RAO).

1.5. Současná guidelines k resynchronizační léčbě

Současná doporučení pro srdeční resynchronizační léčbu u pacientů se srdečním selháním (102) vycházejí ze Zásad pro implantaci kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu České kardiologické společnosti (104) z roku 2009 a nově publikovaných Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro přístrojovou léčbu u srdečního selhání z roku 2010 (37).

Na rozdíl od předchozích závazných doporučení se tato aktualizace více orientuje na klinický stav pacientů se srdečním selháním, analyzuje výsledky nově publikovaných významných klinických studií v této oblasti a nově uvádí indikace SRL u pacientů s funkční klasifikací NYHA II. Metaanalýza klinických studií s méně symptomatickými pacienty (NYHA II) i pacienty s pokročilým srdečním selháním (NYHA III-IV) jasně prokazuje, že SRL je u adekvátně indikovaných nemocných efektivní léčbou bez rozdílu funkční klasifikace NYHA (5). Je nutno zdůraznit, že nadále neexistuje žádný jednoznačný prediktor dlouhodobého efektu SRL a definice tzv. non-responderů této léčby a to i přes snahu používat sofistikované echokardiografické či jiné zobrazovací a elektrofyziologické

metody (6). Optimální je indikace SRL, která je konsensem specializované ambulance srdečního selhání, arytmologa a echokardiografisty.

Indikace k implantaci biventrikulárního přístroje je definována následovně:

a/pacienti ve funkční třídě III-IV dle NYHA, EF LK $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms, sinusový rytmus, optimální farmakoterapie (pacienti třídy IV dle NYHA by měli být schopni chodit). Ke snížení morbidity a mortality se doporučuje použití jak biventrikulární kardiostimulátor (BiV KS) tak i biventrikulární kardiostimulátor s implantabilním kardioverterem - defibrilátorem (BiV ICD);

b/pacienti ve funkční třídě II podle NYHA, EF LK $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 ms, sinusový rytmus a optimální farmakologická léčba. Ke snížení morbidity a prevenci progresu onemocnění doporučujeme SRL s použitím BiV ICD;

c/doporučení u pacientů se srdečním selháním a permanentní fibrilací síní - pacienti ve funkční třídě III-IV dle NYHA, EF LK $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms a dependence na kardiostimulátoru indukovaná na základě ablace AV uzlu, doporučuje se BiV KS nebo BiV ICD s cílem redukce morbidity;

d/léčba BiV KS resp. BiV ICD je indikována u pacientů s indikací ke konvenční kardiostimulaci, symptomy třídy III-IV dle NYHA, EF LK $\leq 35\%$ a šířkou komplexu QRS ≥ 120 ms.

1.6. Význam doby trvání komplexu QRS pro resynchronizační léčbu

SRL je v současnosti přijímána jako léčba ovlivňující pacienty se srdečním selháním, dysfunkcí LK a poruchou nitrokomorového vedení. Sipahi a spol. prezentovali údaje týkající se přínosu SRL ve vztahu k výchozí délce komplexu QRS (97).

Po posouzení všech studií týkajících se SRL provedli autoři jejich metaanalýzu. Metaanalýza mohla zahrnovat pouze ty studie, které uváděly klinické výsledky vycházející ze stratifikace doby trvání komplexu QRS, byly randomizovány a měly kontrolní skupinu, která nebyla léčena pomocí SRL. Všechna kritéria pro metaanalýzu splnilo pouze pět studií (původně bylo vybráno 412 studií), které zahrnovaly 5813 pacientů. Šlo ale o velké, dlouhodobé studie, které představovaly značnou část publikovaných dat o účinnosti SRL (studie COMPANION, CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT a RAFT) (27,32,33,72, 79,105). Studie COMPANION a CARE-HF zahrnovaly pacienty se srdečním selháním pouze NYHA III nebo NYHA IV. Studie REVERSE a MADIT-CRT tvořili pacienti se

srdečním selháním pouze NYHA I nebo NYHA II. Studie RAFT zahrnovala pacienty převážně NYHA II, ale též některé ve třídě NYHA III. Pokud to bylo možné, byli pacienti rozděleni na ty, kteří měli mírně prodloužené trvání komplexu QRS (120-149 ms) ve srovnání s těmi, kteří měli výrazně prodloužené trvání (≥ 150 ms).

Většinu pacientů v těchto pěti studiích tvořili muži. Asi 50 % pacientů mělo neischemické srdeční selhání. Průměrná ejekční frakce LK byla 21-27 %. Morfologii blokády levého Tawarova raménka mělo 69-90 % pacientů. Všechny studie vyžadovaly, aby pacienti jak v kontrolní skupině, tak ve skupině SRL, měli optimální medikamentózní léčbu. Ve studiích COMPANION a CARE-HF zahrnovala větev SRL pacienty pouze s biventrikulární stimulací (BiV KS) bez defibrilační léčby. Ve studiích REVERSE, MADIT-CRT a RAFT měla velká část pacientů v obou ramenech přístroje s defibrilační funkcí (BiV ICD).

Metaanalýza ukázala, že pacienti se značně prodlouženým trváním komplexu QRS, kteří byli randomizováni k SRL, měli 40 % redukci rizika smrti a délky hospitalizace pro srdeční selhání. Naopak v žádné studii nebyl prokázán statisticky významný přínos u pacientů s mírně prodlouženým komplexem QRS (120-149 ms), pouze tendence ke zlepšení ve studii CARE-HF. V této studii byla ale zahrnuta podskupina řady pacientů s délkou trvání komplexu QRS v rozmezí 150-158 ms. Pokud byla shrnuta data ze všech studií, byl statisticky významný vztah mezi trváním komplexu QRS a křivkou redukce rizika. Pacientům s trváním komplexu QRS pod 150 ms nepřinesla SRL očekávaný přínos. Stupeň přínosu byl největší u pacientů, kteří měli více prodloužený komplex QRS.

Závěr metaanalýzy byl, že účinnost SRL je prokazatelná pouze u pacientů s trváním komplexu QRS ≥ 150 ms.

Oficiální doporučení pro implantaci biventrikulárního přístroje používají šířku komplexu QRS jako hlavní ukazatel komorové dyssynchronie. Tento přístup je však kritizován z několika důvodů. Tím hlavním důvodem je fakt, že šířka komplexu QRS je marker pouze elektrické dyssynchronie a nemusí souviset s mírou mechanické dyssynchronie (41). Z některých prací je zřejmé, že šířka komplexu QRS jako jediného kritéria dyssynchronie je zatížena větší mírou nedostatečné klinické odpovědi na SRL než použití parametrů mechanické komorové dyssynchronie (55,77).

1.7. Význam echokardiografie při resynchronizační léčbě

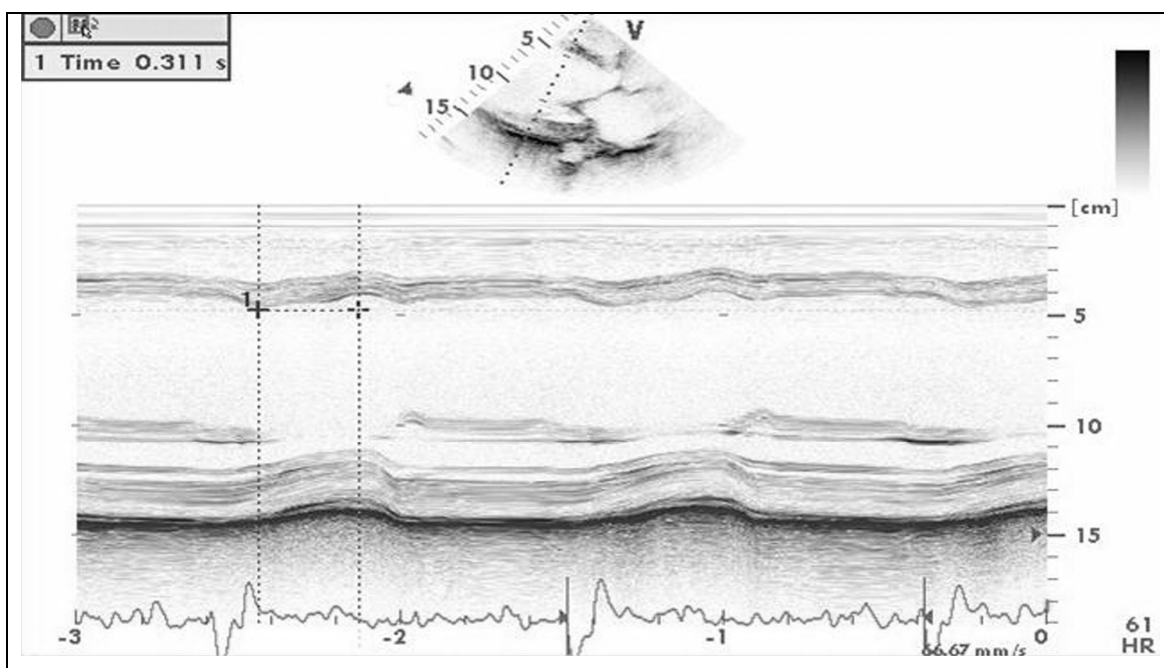
V souvislosti s implantací biventrikulárního stimulátoru má echokardiografie několik funkcí. Jedním ze základních úkolů echokardiografie je diagnostika a kvantifikace mechanické dyssynchronie (intra -, interventrikulární či AV dyssynchronie) před implantací SRL. Předpokládá se, že právě odstranění, resp. zmírnění mechanické dyssynchronie je mechanismus, který rozhodujícím způsobem odpovídá za příznivé účinky léčby. Před implantací SRL se echokardiografie dále uplatňuje k potvrzení srdeční dysfunkce (dilatace LK s nízkou ejekční frakcí), posouzení chlopenních nálezů - zvláště tíže mitrální regurgitace, posouzení přítomnosti plicní hypertenze a systolické funkce pravé komory, eventuálně komplikujících a doprovodných nálezů (např. tromby nebo perikardiální výpotek). Po implantaci SRL je základem porovnání před a poimplantačního echokardiografického obrazu.

Dále může být tato metoda využívána při optimalizaci nastavení biventrikulárního stimulátoru, při nalezení oblasti s nejpozděnější kontrakcí LK (důležité pro umístění levokomorové elektrody), posouzení viability či přítomnosti jizvy.

1.8. Echokardiografické metody a parametry užívané k hodnocení mechanické dyssynchronie

1.8.1. M-mode echokardiografie

Jedním z prvních parametrů hodnotící intraventrikulární dyssynchronii bylo časové zpoždění mezi kontrakcí zadní stěny a septa (septal-to-posterior wall motion delay - SPWMD) zjištěném velmi snadno a rychle M-mode echokardiografií v parasternální dlouhé ose (obr. č. 8). Poprvé byl tento parametr popsán Pitzalisem et al (87). Autoři prokázali, že $SPWMD \geq 130$ ms dokázalo určit respondery na SRL s přesností 85 %. Jeho velkou nevýhodou je skutečnost, že umožňuje srovnat zpoždění pouze mezi septální, resp. anteroseptální oblastí a zadní stěnou. Tento parametr nelze použít při akineze septa či zadní stěny. Studie PROSPECT (59) a RethinQ (19) neprokázaly prediktivní hodnotu tohoto parametru, navíc byla pozorována velká intra i interindividuální variabilita.



Obr. č. 8

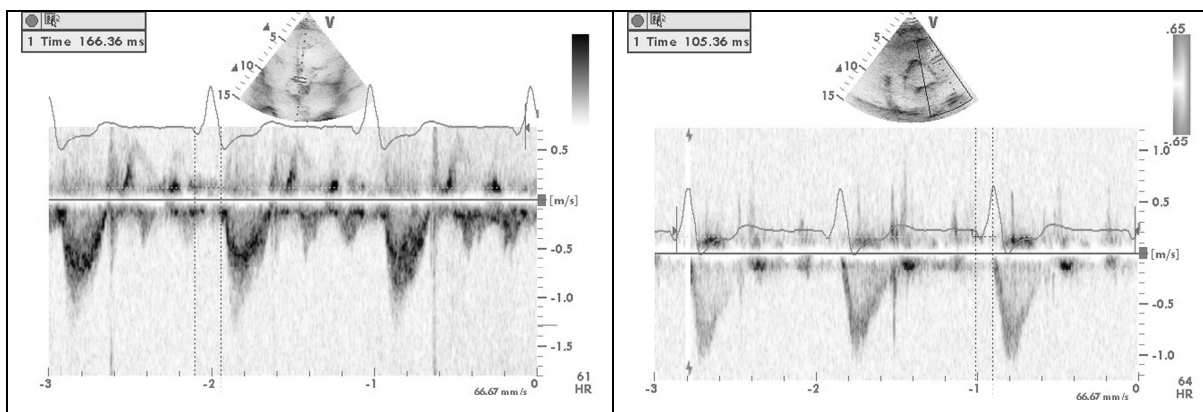
M-mode echokardiografie v parasternální dlouhé ose

Měření časového zpoždění mezi kontrakcí septa a zadní stěny u pacienta s LBBB (septal-to-posterior wall motion delay – SPWMD, 311ms).

1.8.2. Pulzní dopplerovská echokardiografie

a/ mezikomorové mechanické zpoždění (interventricular mechanical delay – IVMD) je definované jako rozdíl preejekčních intervalů pravé a levé komory. Preejekční interval levé komory (left ventricular preejection interval - LPEI) se stanoví jako interval od začátku komplexu QRS do začátku aortálního ejekčního toku. Stanovuje se z apikální pětitudinové projekce, pulzním (pulsed wave – PW) dopplerovským zobrazením s umístěním vzorkovacího objemu mezi cípy aortální chlopně. Preejekční interval pravé komory (right ventricular preejection interval - RPEI) se stanoví jako interval od začátku komplexu QRS do začátku pulmonálního toku. Stanovuje se v krátké ose z parasternální projekce na úrovni pulmonální chlopně (obr. č. 9). Za významnou interventrikulární dyssynchronii je většinou považován rozdíl preejekčních intervalů 40 ms a více (32,49). Tento parametr je lehce a relativně rychle zjistitelný. Je však významně ovlivněn poruchami funkce pravé komory a změnami hemodynamiky, především přítomností plicní hypertenze.

Ve studii CARE HF (94) byl median IVMD v podskupině 735 pacientů 49,2 ms a IVMD nad medianem byl nezávislým prediktorem pro lepší odpověď na SRL. Naproti tomu jiné studie neprokázaly vztah tohoto parametru k odpovědi na SRL (8,11).



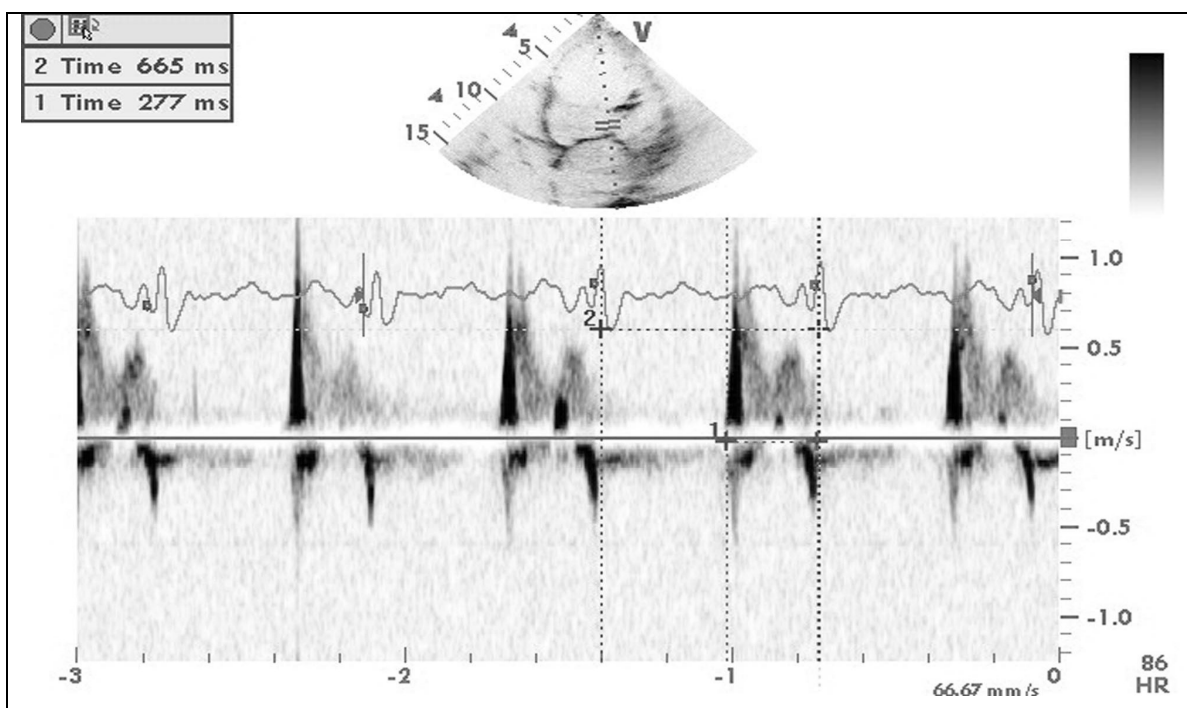
Obr. č. 9

Mezikomorové mechanické zpoždění (interventricular mechanical delay – IVMD)

Na obrázku vlevo PW dopplerovský záznam - měření preejekčního intervalu levé komory (LPEI) z apikální projekce = interval od začátku komplexu QRS do začátku aortálního ejekčního toku (LPEI 166 ms). Na obrázku vpravo PW dopplerovský záznam – měření preejekčního intervalu pravé komory (RPEI) v krátké ose z parasternální projekce na úrovni pulmonální chlopně = interval od začátku komplexu QRS do začátku pulmonálního toku (RPEI 105 ms). V našem případě IVMD 61 ms jako rozdíl LPEI a RPEI.

b/ preejekční čas levé komory (left ventricular preejection interval - LPEI) (stanovení popsáno výše) nad 140 ms je považován za známku významné intraventrikulární dyssynchronie (58). Tento parametr však ukazuje na intraventrikulární dyssynchronii jen nepřímou a nevypovídá o tom, mezi kterými oblastmi levé komory je dyssynchronie přítomna (obr. č. 9).

c/ doba plnění levé komory ve vztahu k trvání srdečního cyklu (left ventricular filling time/ RR interval, LVFT/RR) < 40% srdečního cyklu je považována za přítomnost zejména významné atrioventrikulární dyssynchronie. Stanovuje se z apikální čtyřdutinové projekce, PW dopplerovským zobrazením s umístěním vzorkovacího objemu mezi cípy mitrální chlopně (29,30) (obr. č. 10).



Obr. č. 10

Doba plnění levé komory ve vztahu k trvání srdečního cyklu (left ventricular filling time/RR interval - LVFT/RR)

Měření z apikální čtyřdutinové projekce, PW dopplerovským zobrazením s umístěním vzorkovacího objemu mezi cípy mitrální chlopně (LVFT/RR - 277/665 ms = 42%).

1.8.3. Tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue doppler imaging – TDI)

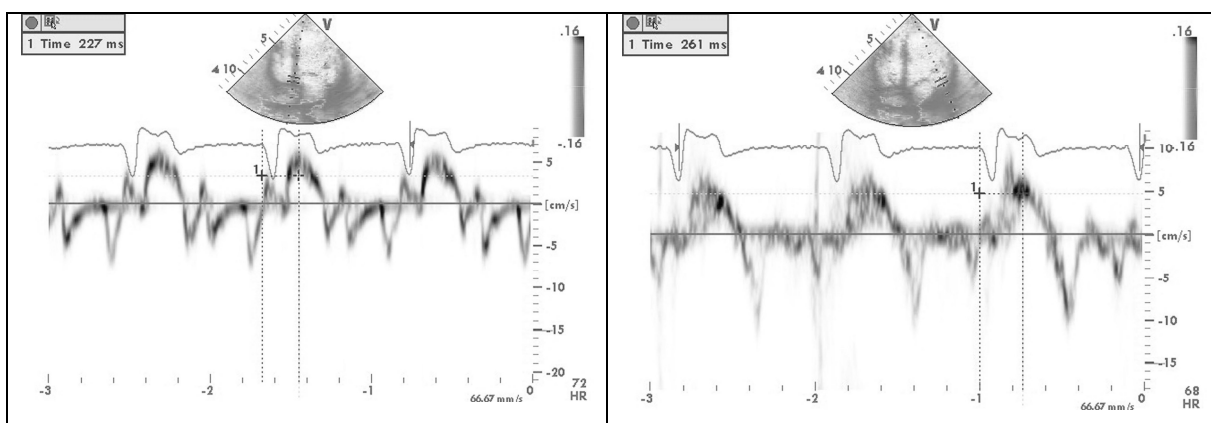
TDI umožňuje detekci rychlosti pohybu srdečních stěn. Je používána především k posouzení dyssynchronie longitudinální kontrakce levé komory. Existují dvě základní techniky TDI: pulzní tkáňová dopplerovská echokardiografie (PW TDI) a barevná tkáňová dopplerovská echokardiografie (color-coded TDI).

Pulzní tkáňová dopplerovská echokardiografie se vyšetřuje z apikální čtyř- a dvoudutinové projekce umístěním vzorkovacího objemu do segmentu příslušné stěny. Rychlost pohybu může být měřena ve dvou, čtyřech nebo šesti bazálních segmentech, někteří autoři zvolili dvanáctisegmentový model (šest bazálních a šest středních segmentů). Výsledkem je křivka, na které rozlišujeme systolickou vlnu Sm a diastolické vlny Em a Am. Z každého takto získaného rychlostního záznamu pohybu příslušného segmentu a souběžně elektrokardiografického záznamu lze určit interval od začátku komplexu QRS do

dosažení maximální rychlosti myokardu (time-to-peak) nebo čas do začátku pohybu myokardu (time-to-onset) (obr. č. 11).

Pulzní tkáňová dopplerovská echokardiografie na rozdíl od barevné TDI nevyžaduje speciální software, proto jí lze provádět prakticky na kterémkoliv echokardiografickém přístroji. Její nevýhodou je skutečnost, že pro každý bod je třeba zaznamenat vlastní křivku. U barevné TDI se v offline záznamu umístí vzorkovací objemy do myokardu příslušného segmentu a rychlostní křivky se zobrazí současně. Pro jednu smyčku je možné zaznamenat současně více bodů z různých míst myokardu, čímž lze eliminovat zejména chyby způsobené nekonstantní tepovou frekvencí (obr. č. 12).

Bax a spol. (14) popsali jeden z nejužívanějších parametrů kvantifikace mechanické dyssynchronie - časový rozdíl mezi vrcholnou rychlostí pohybu bazálního septálního a laterálního segmentu během ejekce (Ts-lateral-septal). Za signifikantní hodnotili časový rozdíl ve vrcholech kontrakce ≥ 65 ms. Nevýhodou tohoto parametru však je, že hodnotí časový rozdíl pouze dvou ze šesti segmentů. Další monocentrické práce využívající parametru time-to-peak analyzovaly časové rozdíly vrcholných rychlostí buď čtyř, šesti či dvanácti segmentů (11,60,82).

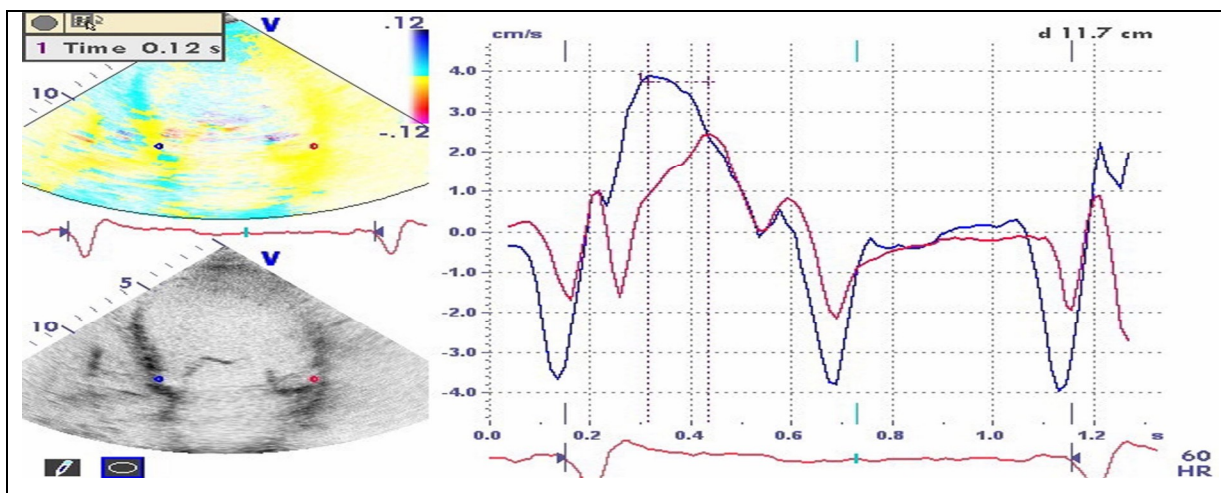


Obr. č. 11

Pulzní tkáňová dopplerovská echokardiografie (PW TDI)

Na obrázku vlevo PW TDI z apikální čtyřdutinové projekce s umístěním vzorkovacího objemu do bazálního septa. Měření intervalu od začátku komplexu QRS do dosažení maximální rychlosti myokardu (time-to-peak) 227 ms. Na obrázku vpravo PW TDI z apikální čtyřdutinové projekce s umístěním vzorkovacího objemu do bazálního segmentu laterální stěny. Měření intervalu od začátku komplexu QRS do dosažení maximální rychlosti

myokardu (*time-to-peak*) 261 ms. Časový rozdíl mezi vrcholnou rychlostí pohybu bazálního septálního a laterálního segmentu během ejekce (*Ts-lateral-septal*) je 34 ms.



Obr. č. 12

Barevná tkáňová dopplerovská echokardiografie (color-coded TDI)

Současné umístění vzorkovacích objemů do myokardu bazálního segmentu septa a laterální stěny v apikální čtyřdutinové projekci. Výsledek - rychlostní křivky bodů v bazálním segmentu septa (modrá) a laterální stěny (červená) - zpoždění vrcholu kontrakce laterální stěny proti septu (bazální segmenty) 120 ms.

Ve dvanáctisegmentovém modelu bylo vytvořeno několik parametrů hodnotících vliv na reverzní remodelaci levé komory: standardní odchylka 12 *Ts* intervalů > 32 ms (tzv. *Yu* index), maximální rozdíl mezi 12 *Ts* intervaly 100 ms, rozdíl mezi protilehlými stranami > 90 ms (116,117,118,119). Kromě časové náročnosti, která je tomuto modelu vyčítána, byla ve studii PROSPECT (59) zjištěna menší výtěžnost a vyšší inter- a intraindividuální variabilita než u jednodušších postupů. Ve studii ESTEEM-CRT nebyl prokázán význam tohoto modelu v populaci s úzkým komplexem QRS (61).

Ve studii PROSPECT (59) byl dále testován i význam začátku systolické rychlosti, význam opožděné longitudinální kontrakce, která byla potvrzena analýzou deformace a analyzován byl i význam stanovení systolických rychlostí v šesti bazálních a šesti středních segmentech levé komory.

Limitace TDI:

a/neschopnost odlišit pasivní pohyb myokardu od aktivní kontrakce. Příkladem je akinetický segment, u kterého můžeme naměřit rychlost vznikající na podkladě pasivního tahu okolního (viabilního) myokardu (tzv. “ tethering effect“).

b/úhlová závislost – TDI správně měří rychlosti pohybu tkáně rovnoběžné s paprskem ultrazvuku. Při odchylce více jak 30 stupňů je měření velmi nepřesné (tzn. že TDI nelze použít k hodnocení rychlostí z apikálních segmentů levé komory). Nelze také hodnotit dyssynchronii radiální kontrakce (deformace) myokardu jinde než v anteroseptálních a zadních segmentech levé komory a dyssynchronii cirkumferenciální kontrakce jinde než inferoseptálně a anterolaterálně.

c/nemožnost hodnocení dyssynchronie mezi segmenty bazálními, středními a apikálními jednotlivých stěn.

d/suboptimální reproducibilita zjištěná ve studii PROSPECT (59)

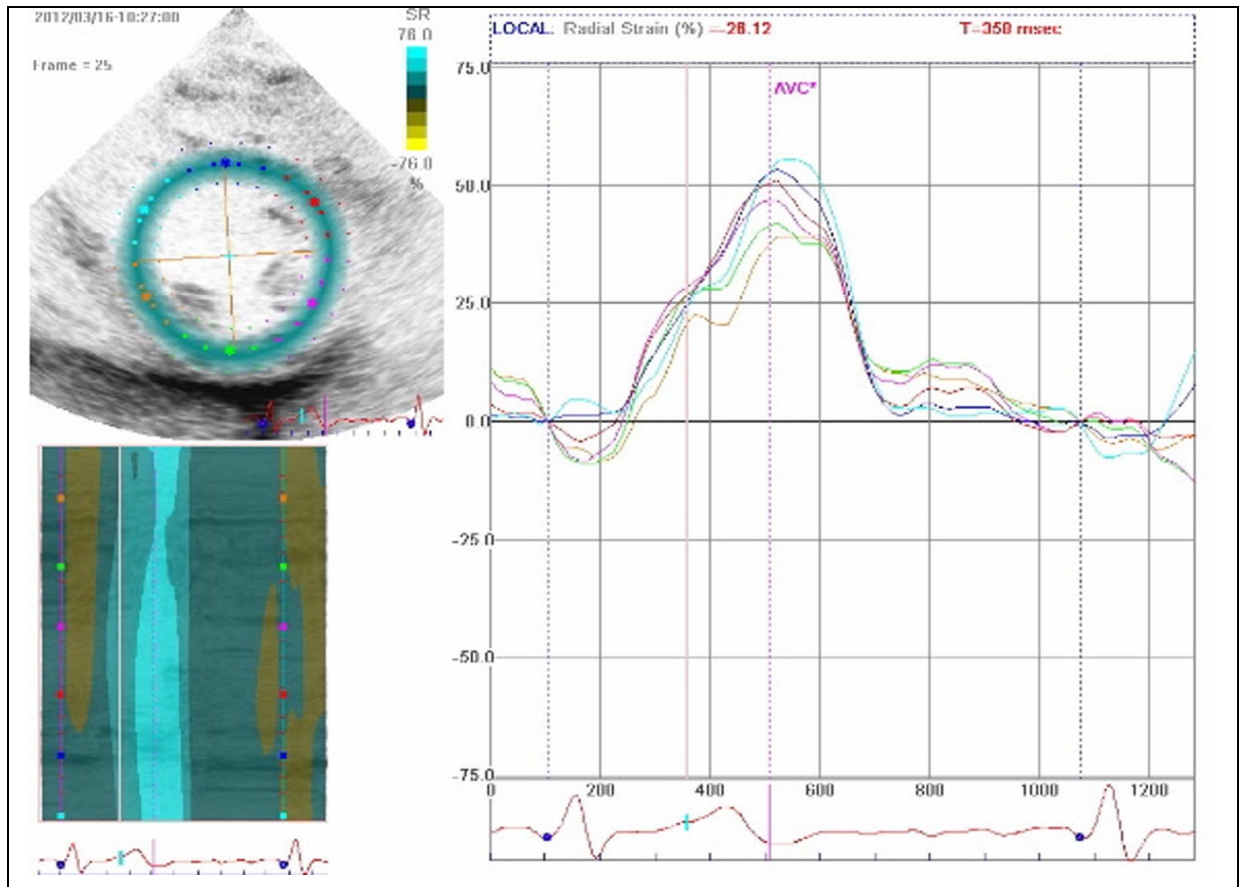
e/v práci Miazakiho bylo zjištěno, že hodnoty parametrů dyssynchronie získané pomocí TDI, se běžně vyskytují i u zdravé populace bez poruch vedení vzruchu (76).

1.8.4. Hodnocení deformace (strain), rychlosti deformace (strain rate), speckle tracking echokardiografie

Nevýhodou měření regionálních rychlostí pomocí TDI je skutečnost, že jsou ovlivňovány i faktory, které s funkcí myokardu přímo nesouvisejí (pohyby srdce v hrudníku při dýchání, rotační pohyb srdce, vliv pohybu okolních myokardiálních segmentů atd). Ve snaze odstranit tyto vlivy a zachytit skutečnou funkci myokardu, která se projevuje jeho deformací, byly zavedeny nové parametry hodnotící deformaci myokardu (88,100). Deformační křivky použitelné k průkazu mechanické dyssynchronie lze získat buď na základě analýzy rychlostí (vycházející z TDI) - deformace (strain - S), rychlost deformace (strain rate - SR) nebo z dvourozměrného záznamu analýzou bodů v myokardu (speckles) – speckle tracking echokardiografie (STE). Některé menší práce prokázaly význam těchto parametrů (15,35,56), definitivní zhodnocení však vyžaduje rozsáhlejší multicentrickou studii (51).

Ze zmíněných metod je výhodnější metoda STE, která je úhlově nezávislá (39,80) a umožňuje tak hodnocení kontraktility (deformace) všech segmentů (tzn. že při hodnocení dyssynchronie není opomenuta žádná oblast levé komory). STE umožňuje hodnotit

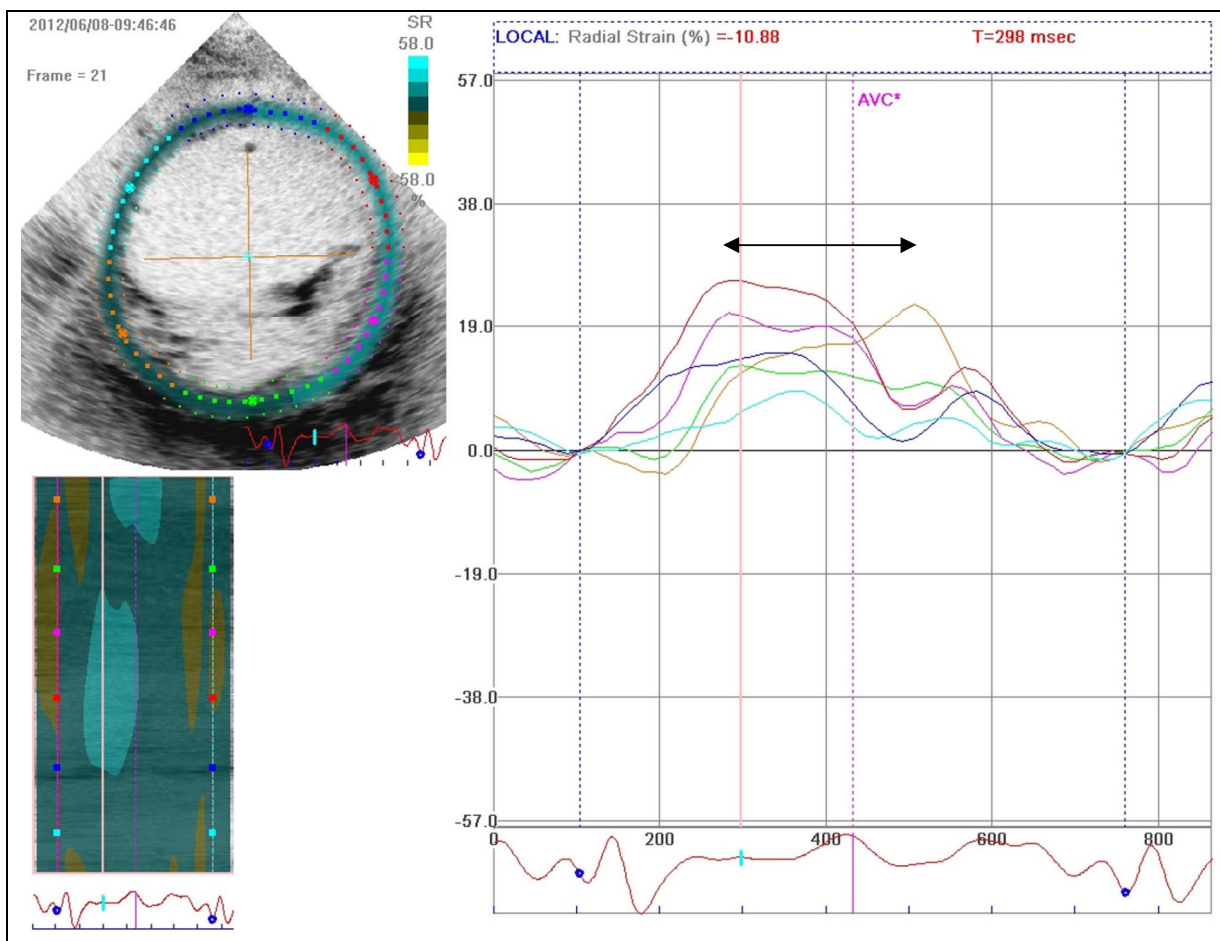
deformaci ve všech třech rozměrech - cirkumferenciálním, radiálním a longitudinálním (80). Z toho vyplývá, že lze kvantifikovat i mechanickou dyssynchronii cirkumferenciální a radiální, které nelze jinými metodikami hodnotit a které se v některých pracech ukázaly jako důležitější než longitudinální dyssynchronie (56,68) (obr. č. 13 a 14).



Obr. č. 13

Speckle tracking echokardiografie

Radiální strain v šesti segmentech levé komory znázorněných v krátké ose v úrovni papilárních svalů u zdravého dobrovolníka. Deformační křivky jednotlivých segmentů bez výraznější dyssynchronie (doba deformačního vrcholu je u všech křivek přibližně ve stejnou dobu).



Obr. č. 14

Speckle tracking echokardiografie

Radiální strain v šesti segmentech levé komory znázorněných v krátké ose v úrovni papilárních svalů u nemocného s dilatační kardiomyopatií a LBBB. Časový rozdíl ve vrcholech deformace laterálního (fialová) a inferiorního (oranžová) segmentů byl naměřen 270 ms.

1.8.5. Trojrozměrná echokardiografie

Trojrozměrná echokardiografie (3D) je další rozvíjející se technologií k hodnocení mechanické dyssynchronie (62,63,120). Hodnocení dyssynchronie je založeno na offline rekonstrukci regionálních objemových křivek v 16- (či 17-) segmentovém modelu, který je definován americkou echokardiografickou společností. Semiautomaticky probíhá vizualizace hranice endokardu a následně jsou zobrazeny parametry jednotlivých segmentů a kalkulovány jejich minimální objemy. V některých menších studiích byla např.

hodnocena směrodatná odchylka intervalů od začátku komplexu QRS do dosažení vrcholové myokardiální rychlosti (trojrozměrný time-to-peak TDI) (108,109). Za hlavní nevýhody 3D echokardiografie je považováno jednak technicky náročné online získávání dat a pak i následná offline analýza.

1.8.6. Požadavky na optimální metodu hodnocení mechanické dyssynchronie

Optimální metoda k hodnocení mechanické dyssynchronie by měla mít tyto základní technické předpoklady:

1. měla by vycházet nikoli z hodnocení pohybu myokardu, ale měla by odrážet skutečnou kontrakci (deformaci) myokardu;
2. dostatečně rychlá sekvence snímkování (frame rate) pro spolehlivé rozlišení časových změn;
3. dobrá reproducibilita;
4. časová nenáročnost, snadná dostupnost, nízká cena;
5. schopnost analyzovat veškerý myokard levé komory;
6. schopnost posouzení i viability (resp. množství vazivové tkáně) v oblasti myokardu s opožděnou kontrakcí.

Tato kritéria nesplňuje žádná z metod testovaná ve studii PROSPECT (59). Jejich největším problémem je hodnocení mechanické dyssynchronie z pouze omezených oblastí LK, problémy reproducibility a odlišení pasivního pohybu myokardu od skutečné kontrakce. Ze současně užívaných echokardiografických metod mají ke splnění těchto kritérií nejbližší nově zaváděné metody jako 3D echokardiografie, speckle tracking echokardiografie event. metoda „velocity vector imaging“. Tyto metody jsou zatím testovány, dosud však chybějí větší multicentrické studie ke zhodnocení jejich významu. Echokardiografické hodnocení viability současně s dyssynchronií není nezbytné, přesnější informace může dodat vyšetření nukleární magnetickou rezonancí. Kombinace správně zvolené a ověřené echokardiografické metody k hodnocení mechanické dyssynchronie, doplněné informací o viabilitě a množství vazivové tkáně získané magnetickou rezonancí může být nadějnou cestou do budoucna (74).

1.8.7. Současný pohled na význam stanovení mechanické dyssynchronie pro predikci odpovědi na resynchronizační léčbu

Počáteční studie, jež ve většině případů vycházely z jednoho centra, zahrnovaly relativně malé počty nemocných a hodnotily význam komorové dyssynchronie pro určení responderů na SRL, vesměs ukázaly, že echokardiografická kvantifikace mechanické dyssynchronie umožňuje předpovědět respondery s dobrou senzitivitou a specificitou a že echokardiografický průkaz mechanické dyssynchronie umožňuje odlišit respondery a non-respondery na SRL přesněji než šíře komplexu QRS na elektrokardiogramu (11, 40,85,87,98).

V r. 2008 byly prezentovány výsledky nerandomizované, multicentrické studie PROSPECT (59), jejímž cílem bylo otestovat echokardiografické parametry užívané ke kvantifikaci mechanické dyssynchronie a posoudit, nakolik dokáží zlepšit výběr nemocných. Do studie bylo zařazeno 498 pacientů se standardní indikací k resynchronizační léčbě (srdeční selhání, funkční třída NYHA III-IV při stabilní medikamentózní léčbě, ejekční frakce levé komory $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms). Celkem se účastnilo 53 center v Evropě, Hong-Kongu a v USA. Bylo hodnoceno 12 echokardiografických parametrů navržených k hodnocení mechanické dyssynchronie, a to na bázi konvenčních metod nebo tkáňového dopplerovského zobrazení. Jako pozitivní odpověď bylo hodnoceno zlepšení klinického kompozitního skóre a $\geq 15\%$ redukce endsystolického objemu (end-systolic volume - ESV) LK po 6 měsících sledování. Ke zlepšení klinického skóre došlo v 69 % ze 426 pacientů, pokles ESV LK byl zaznamenán u 56 % z 286 pacientů s dostupnými spárovacími hodnotami (vstupní a po 6 měsících). Responderství podle klinického kompozitního skóre bylo výraznější u pacientů s dilatační kardiomyopatií oproti pacientům s ischemickou kardiomyopatií (75 % vs. 65 %) stejně jako redukce ESV (63 % vs. 50 %). Schopnost 12 echokardiografických parametrů předpovědět klinickou odpověď široce kolísala se senzitivitou v rozpětí 6-74 % a specificitou mezi 31-93 %. Závěrem bylo konstatováno, že žádný z hodnocených parametrů není možné doporučit ke zlepšení výběru nemocných, kteří budou pozitivně reagovat na SRL.

Současně je však potřeba zmínit některé sporné body této studie: 1. výběr pacientů – jedním z primárních cílových ukazatelů této studie bylo posouzení reverzní remodelace levé komory po SRL. Do studie však bylo zařazeno 20,2 % nemocných s EF LK vyšší než 35 % a 37,8 % nemocných s diastolickým rozměrem LK (end-diastolic diameter - EDD) menším než 65 mm – při těchto vstupních parametrech lze jistě s menší pravděpodobností

očekávat remodelaci levé komory (12). 2. technické aspekty – velké procento nehodnotitelných echokardiografických dat a dále značná variabilita měření mezi jednotlivými centry, v obou případech týkající se především zobrazení TDI a M-mode (v případě variability nutno vzít v úvahu i krátkou učební křivku vyšetřujících – v některých centrech pouze jeden den! [Yu CM, kongres HRS, 2008 – ústní sdělení].

3. patofyziologické aspekty – studie se nezabývala pozicí levokomorové elektrody ve vztahu k jizvě a místu s nejpozděnější kontrakcí (12).

V r. 2009 byla prezentována následná analýza této studie, jejímž cílem bylo zkoumat vztahy mezi různými vstupními charakteristikami pacientů a dvěma měřítky odpovědi na SRL (107):

1. rozsah reverzní remodelace LK

2. kombinované klinické a echokardiografické zlepšení

Podle rozsahu reverzní remodelace byli pacienti rozděleni na 4 skupiny: „super-responder“ s poklesem ESV LK o ≥ 30 %, „responder“ s poklesem ESV LK o 15-29 %, „non-responder“ s poklesem ESV LK v rozmezí 0-14 % a „negative-responder“ se vzestupem ESV LK. Na základě klinického kompozitního skóre byl stav nemocných hodnocen jako zlepšení, zhoršení nebo beze změny. Tento parametr pacienty rozdělil na 3 skupiny: „+/+ responder“ (zlepšení klinického stavu i pokles ESV LK o ≥ 15 %), „+/- responder“ (zlepšení klinického stavu nebo pokles ESV LK o ≥ 15 %), a „-/- responder“, (bez zlepšení klinického stavu nebo poklesu ESV LK o ≥ 15 %). Při hodnocení rozsahu remodelace bylo 37 % super-responderů, 18,5 % responderů, 23,4 % non-responderů a 20,3 % negativních responderů. Podle kombinovaného klinického a echokardiografického hodnocení bylo 44,8 % +/+ responderů, 39,8 % +/- responderů a 15,4 % -/- responderů. Ze všech hodnocených parametrů se ukázaly jako signifikantní negativní faktory pro hodnocení reverzní remodelace mužské pohlaví, třída NYHA IV, užší QRS (166 ms ve skupině super-responderů vs. 158 ms ve skupině negativních responderů) a anamnéza komorové tachykardie. Z parametrů dyssynchronie byly identifikovány jako nejlepší stratifikátory parametry IVMD (interventricular mechanical delay) a Ts-lateral-septal delay. Jednotlivé skupiny se významně lišily v zastoupení neischemické etiologie srdečního selhání – (56 % pacientů ve skupině +/+ responderů, 39 % ve skupině +/- responderů a 41% ve skupině -/- responderů) a ve výskytu komorové tachykardie v anamnéze (častěji ve skupině -/- responderů).

V r. 2007 byla publikovaná multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá studie RethinQ (19), která hodnotila efekt SRL u nemocných s normálním či jen lehce rozšířeným komplexem QRS (šíře < 130 ms), majících echokardiografický průkaz významné mechanické dyssynchronie. Ani jeden ze sledovaných parametrů nedokázal predikovat efekt SRL.

1.9. Optimalizace nastavení biventrikulárního kardiostimulátoru

Nevhodné nastavení biventrikulárního kardiostimulátoru - zejména nastavení síňokomorového zpoždění (AV delay - AVD) a zpoždění mezi pravou a levou komorou (VV delay - VVD) - je uváděno jako jeden z důvodů nepříznivé odpovědi po implantaci. Pro tuto optimalizaci je nejčastěji užíváno echokardiografických metod.

1.9.1. Optimalizace mezikomorového zpoždění

Biventrikulární přístroje umožňují buď současnou stimulaci levé a pravé komory, tzv. stimulace simultánní nebo stimulaci sekvenční umožňující postupnou stimulaci komor s programovatelným mezikomorovým zpožděním (VVD), s možností předsazení levo- i pravokomorové stimulace. Existují určité patofyziologické předpoklady, které naznačují, že simultánní stimulace nemusí být tím nejlepším způsobem. Je to například rozdíl mezi endokardiální stimulací pravé komory a epikardiální stimulací komory levé, kdy existuje určitá prodleva než stimulační vlna dosáhne subendokardiálně uloženého stimulačního systému. Nemocní s chronickým srdečním selháním mohou mít také různý stupeň mezikomorového zpoždění a různé jsou i polohy levokomorové elektrody.

Cílem optimalizace VV intervalu je výběr takového nastavení, při kterém dochází k eventuálně další redukci mechanické dyssynchronie, která může být přítomna např. u pacientů s ne zcela optimální polohou levokomorové elektrody, zlepšení kontraktility a zvýšení tepového výdeje. Existuje několik echokardiografických přístupů k této optimalizaci, které byly zkoumány v několika studiích.

V mnoha pracích bylo použito postupné změny VV intervalu se současným záznamem aortálního VTI (velocity time integral - integrál rychlosti v čase - odpovídající tepovému objemu LK) s cílem nastavit takový VVD, který povede k maximálnímu, statisticky významnému zvýšení aortálního VTI (66,71,78,83,93,110). Tento přístup byl testován v

nerandomizovaných studiích RHYTHM ICD VV optimization phase study (9) a INSYNC III (71) a dále v randomizované studii RHYTHM II ICD (25).

Ve studii RHYTHM ICD (9) bylo zjištěno nevýznamné funkční zlepšení po 6 měsících ve skupině s optimalizovaným VVD proti skupině se simultánním nastavením. Studie INSYNC III (71) prokázala pouze zlepšení fyzické výkonnosti (6MWT - šestiminutový test chůze - 6-minute walk test), nebyl průkaz zlepšení ve třídě NYHA a kvalitě života. Studie RHYTHM ICD II (25) však význam sekvenční stimulace proti simultánnímu nastavení ve všech základních sledovaných parametrech (reverzní remodelace LK, zlepšení třídy NYHA, kvalita života, zlepšení fyzické výkonnosti) nepotvrdila. Tak jako v ostatních studiích byl zjištěn u sekvenční stimulace pouze akutní hemodynamický efekt (zvýšení hodnoty dP/dt LK - velikost intraventrikulárního tlakového přírůstku).

Další možností při optimalizaci VVD je využití parametrů dyssynchronie. Sogaard et al (99) analyzovali data získaná pomocí TDI u 20 pacientů. Parametry dyssynchronie byly posuzovány metodou tissue tracking při simultánní stimulaci komor a poté při 5 různých nastaveních mezikomorového zpoždění s preexcitací PK nebo LK. U všech nemocných vedlo použití sekvenčního nastavení k dalšímu zlepšení relevantních echokardiografických parametrů popisujících míru opožděných longitudinálních kontrakcí, zlepšení ejekční frakce, prodloužení diastolického plnicího času. Optimální preexcitace jedné nebo druhé komory přitom bylo dosaženo při relativně malých VV-rozdílech, řádově okolo 20 ms.

Hemodynamická studie italských autorů (86) potvrdila, že u některých nemocných se SRL lze dosáhnout dalšího vzestupu kontraktility levé komory (měřeno invazivně dP/dt LK) v důsledku předsunutí začátku kontrakce LK před PK. Zajímavým zjištěním v této studii bylo, že nebyl prokázán přínos preexcitace pravé komory ani u jednoho pacienta.

Při přítomné mitrální regurgitaci je možné měřit dP/dt LK, což je parametr hodnotící vrcholovou rychlost nástupu nitrokomorového tlaku. Při kontinuálním (continuous wave – CW) dopplerovském záznamu hodnotíme sklon obalové křivky vlastního regurgitačního toku.

Některé biventrikulární kardiostimulátory umožňují automatizované nastavení AV i VV zpoždění. QuickOpt firmy St. Jude Medical je optimalizační algoritmus založený na principech intrakardiálního elektrogramu (IEGM). Vychází z měření rychlosti vedení mezi jednotlivými elektrodami a z rozdílu mezi vnímáním signálu mezi elektrodami. Ve studii FREEDOM, kde byl tento přístup testován, však bylo zjištěno pouze statisticky nevýznamné zlepšení nemocných optimalizovaných dle QuickOpt ve srovnání s kontrolní skupinou (3).

1.10. Resynchronizační léčba a pravá komora

1.10.1. Účinek resynchronizační léčby na funkci pravé komory

Dysfunkce pravé komory je významný a nezávislý prediktor mortality pacientů s chronickým srdečním selháním (38,45,53,75). Úloha pravé komory (PK) při stanovení klinické odpovědi na SRL a účinek této léčby na strukturu a funkci PK jsou známy velmi málo. Dysfunkce PK se vyskytuje u kardiomyopatie ischemického i neischemického původu. Navíc může být dysfunkce PK způsobena plicní venózní hypertenzí, změnou předtížení a dotížení v důsledku změny diastolické funkce PK, primárním postižením PK ischemií nebo myopatií, vzájemnou ovlivnitelností obou srdečních komor a důsledky neurohumorální odpovědi na selhání LK.

Mezi slabé stránky publikovaných prací o úloze dysfunkce PK na účinnost SRL patří (až na několik výjimek) malý počet vyšetřených jedinců, odlišná metodika hodnocení funkce PK v jednotlivých studiích a výchozí základní onemocnění a rozsah dysfunkce PK jako parametry hodnocené v různých studiích, takže jejich výsledky nejsou srovnatelné.

Ve studii CARE-HF (94) bylo jako ukazatel normální funkce ke stratifikaci účastníků ($n = 735$) do skupin s normální a abnormální funkcí PK použito systolické exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion – TAPSE) o více než 14 mm. V této studii byl hodnocen dlouhodobý příznivý účinek resynchronizace na systolickou funkci LK (EF LK) a její reverzní remodelaci (měřenou zmenšením endsystolického objemu). Výskyt zlepšení hodnoty EF LK a zmenšení objemu LK po 18 měsících po SRL byly vyšší u pacientů s normální funkcí PK. Nejvýznamnějším předpovědním ukazatelem reverzní remodelace LK v této studii byl rozsah mezikomorového mechanického zpoždění (IVMD). Autoři vyslovili domněnku, že vysoce abnormální funkce PK snižuje hodnotu IVMD a následně i příznivý účinek resynchronizace.

V menší monocentrické studii použili Scuteri a spol. (95) podobná kritéria pro zařazení jako studie CARE-HF a měřili velikost PK (její plochu na konci diastoly a systoly a lineární rozměry PK) a napětí stěny PK (které je podobně jako TAPSE citlivý ukazatel její kontraktility). Autoři studie prokázali, že pacienty s nižší pravděpodobností reverzní remodelace LK lze po zahájení SRL vyhledávat pouze podle výchozích echokardiograficky stanovených hodnot zvětšení a dysfunkce PK nebo podle zvýšení systolického tlaku v PK. Navíc pacienti se zhoršenou funkcí PK (definovanou jako TAPSE < 14 mm) vykazovali –

ve srovnání s jedinci s normální funkcí PK – nižší stupeň reverzní remodelace LK (snížení endsystolické funkce LK o 15 %). Pozoruhodné bylo zjištění, že vstupní hodnota IVMD nebo jeho změna nedokázaly pacienty s příznivou odpovědí na léčbu vyhledat. Ani změna morfologie LK nebyla u pacientů s příznivou odpovědí na léčbu provázena změnou v morfologii nebo volumetrické funkci PK. Pacienti s příznivou odpovědí vykazovali před zahájením léčby nižší hodnotu TAPSE a po šesti měsících bylo možno pozorovat malé, nicméně statisticky významné zlepšení hodnoty TAPSE.

Ve své studii Burri a spol. hodnotili volumetrickou funkci PK pomocí radionuklidové angiografie u 44 pacientů před zavedením SRL. Účinek vstupní EF PK na klinickou odpověď na zavedení SRL (měřeno změnou EF LK a funkční třídy podle NYHA) byl vyhodnocen po sledování v délce 9 ± 5 měsíců. Byly porovnávány změny EF PK a EF LK, k nimž došlo po zavedení SRL. U pacientů s EF PK < 35 % byla menší pravděpodobnost příznivého zlepšení (na základě klinického nebo echokardiografického vyšetření) po zavedení SRL. Zlepšení EF LK bylo rovněž větší a nedostatečně korelovalo s relativně menším zlepšením EF PK. U účastníků studie neměla příčina dysfunkce myokardu (ischemického či neischemického původu) vliv na reverzní remodelaci po SRL (28).

Výsledky zmíněných studií prokazují negativní korelaci mezi vstupní funkcí PK a odpovědí na SRL bez korelace mezi reverzní remodelací PK a LK po SRL.

1.10.2. Vztah mezi funkcí pravé a levé komory a parametry dyssynchronie

V nedávné době provedená analýza funkce podélné a obvodové osy a mechaniky PK přinesla několik nových poznatků o vztahu mezi vstupní funkcí PK, LK a ukazateli dyssynchronie. Bernard a spol. provedli ve studii případů a kontrol, do které byli zařazeni pacienti s prokázanou dysfunkcí PK i bez ní, komplexní vyšetření funkce PK u 40 pacientů se srdečním selháním. Autoři studie hodnotili systolickou funkci podélné osy PK za použití parametrů TAPSE, vrcholové systolické ejekční rychlosti trikuspidálního anulu (Sa) stanovené TDI a bazálního podélného napětí stěny PK na podkladě TDI. Byla rovněž hodnocena funkce LK podle globálního napětí stěny v podélné ose měřeného metodou dvourozměrného speckle tracking a hodnotou EF LK v radiální ose. Longitudinální dyssynchronie LK byla hodnocena pomocí parametrů dyssynchronie odvozených z napětí stěny při měření metodou TDI i dvourozměrného vyšetření napětí stěny LK. Radiální dyssynchronie byla hodnocena na základě zpoždění anteroseptálního segmentu oproti

zadnímu segmentu na dvourozměrných zobrazeních napětí v krátké ose LK. Při použití většího počtu parametrů korelovala kontraktilita PK s funkcí LK v dlouhé ose. Nebyla však zjištěna korelace mezi funkcí PK a dyssynchronií radiální osy nebo EF LK. Autoři poznamenali, že svalová vlákna PK a podélně orientovaná svalová vlákna subendokardiálně v LK mají společný původ, zatímco vlákna orientovaná cirkulárně dominují především v LK. Dále bylo zjištěno, že snížená funkce PK je spojena s větší dyssynchronií uvnitř LK v dlouhé ose, přičemž funkce PK s radiální dyssynchronií nesouvisela (18).

1.10.3. Přímé účinky resynchronizační léčby na funkci pravé komory

Analýza EF PK za použití radionuklidové angiografie bezprostředně po SRL neprokázala významné změny funkce PK (28). Studie sledující ukazatele funkce podélné osy PK však prokazují zlepšení funkce PK po SRL nezávisle na účinku SRL na funkci LK (92,94, 95). Ve studii Rajagopalana a spol., kteří zkoumali funkci PK před a po SRL, bylo patrné zlepšení funkce PK bez ohledu na příčinu srdečního selhání (ischemická nebo neischemická) nebo závažnost plicní hypertenze při výchozím vyšetření. Zlepšení funkce PK nezáviselo na stupni zlepšení funkce LK, stupni reverzní remodelace PK ani na snížení tlaku v plicnici. Zlepšení funkce PK však záviselo na rozsahu mechanické dyssynchronie PK při prvním vyšetření. V úvahu připadá, že SRL má kromě příznivého účinku na mechanickou dyssynchronii LK navíc i příznivý účinek na koordinaci kontraktility boční stěny PK a mezikomorového septa.

2. Cíle disertační práce

Hlavní cíl práce:

Na základě vlastních zkušeností a jejich porovnání s literárními údaji zhodnotit význam echokardiografie u srdeční resynchronizační léčby.

Základní cíle práce:

- 1/ stanovit počet klinických responderů a non-responderů, zjistit rozdíly v těchto skupinách ve sledovaných echokardiografických a klinických parametrech před a po implantaci, stanovit možné echokardiografické prediktory odpovědi na SRL
- 2/ zhodnotit změny v čase ve sledovaných echokardiografických a klinických parametrech u responderů a non-responderů
- 3/ provést subanalýzu u podskupin pacientů s průkazem či bez průkazu komorové dyssynchronie před implantací biventrikulární stimulace (BS), pacientů s ischemickou a neischemickou kardiomyopatií (KMP), se sinusovým rytmem (či stimulací síní) a fibrilací síní, s primoimplantací BS a upgradem na BS (původně se stimulací v režimu DDD či VVI)
- 4/ porovnat echokardiografický, elektrokardiografický a automatizovaný přístup k optimalizaci BS (VV delay - VVD)

3. Soubor nemocných, statistická analýza

3.1. Základní soubor nemocných a metody

Soubor zahrnoval 147 konsektivních pacientů, kterým byl na I. interní kardiologické klinice FN HK v období 7/2005 - 5/2010 implantován biventrikulární systém na základě původních doporučení České kardiologické společnosti z r. 2005 (103) a poté dle nových doporučení z r. 2009 (104). Ze souboru byli vyřazeni 4 pacienti. U 143 pacientů byla po dobu sledování přítomna účinná biventrikulární stimulace definovaná jako procento komorové stimulace dle výpisu z paměti přístroje neklesající pod 85% (u nemocných se sinusovým rytmem byla přítomna účinná síňová stimulace). V tabulce č. 2 je uvedena základní charakteristika sledovaného souboru.

Tabulka č. 2

Základní charakteristika sledovaného souboru – demografické, klinické a echokardiografické údaje

	Soubor
Počet sledovaných pacientů	143
Muži/ženy (n)	109/34
Věk (roky)	68 ± 8,7
Sin. rytmus/fibrilace síní (n)	92/51
Ischem./neisch/koinc. KMP (n)	89/45/9
Primoimpl./upgrade (n)	112/31
Průkaz komor. dyss./bez dyss. (n)	119/24
NYHA	2,8 ± 0,5
6MWT (m)	394,4 ± 92,9
QoL (body)	46,4 ± 18,2
QRS (ms)	183,5 ± 29,2
EF LK (%)	23,4 ± 7,1
EDD LK (mm)	67,8 ± 8,4
ESD LK (mm)	61,0 ± 9,3
dP/dt LK (mmHg/s)	597,1 ± 255,2
MR (st)	2,6 ± 0,9
LS (mm)	49,2 ± 6,8
PK (mm)	29,4 ± 4,7
TAPSE (mm)	18,1 ± 4,5
Sa (cm/s)	11,4 ± 3,1
PG _{max} TR (mmHg)	35,6 ± 13,5
TR (st)	2,1 ± 1,0
NT-proBNP (pmol/l)	314,1 ± 303,4
Parametry dyssynchronie	
IVMD (ms)	50,5 ± 26,1
Ts- lateral-septal (ms)	56,4 ± 35,0
LPEI (ms)	143,5 ± 43,5
SPWMD (ms)	202,0 ± 101,0

Vysvětlivky: *KMP* – kardiomyopatie, *NYHA* - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), *6MWT* - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), *QoL* - kvalita života, *QRS* - komplex *QRS* na EKG, *EF LK* - ejekční frakce levé komory, *EDD LK* – enddiastolický rozměr levé komory, *ESD LK* – endsystolický rozměr levé komory, *dP/dt LK* – parametr hodnotící kontraktilitu levé komory (velikost intraventrikulárního tlakového přírůstku s využitím sklonu obalové křivky mitrální regurgitace z kontinuálního dopplerovského záznamu), *MR* – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), *LS* – levá síň, *PK* – pravá komora, *TAPSE* - systolická exkurze trikuspidálního anulu (*tricuspid annulus plane systolic excursion*), *Sa* - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, *PG_{max} TR* – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, *TR* – trikuspidální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), *NT-proBNP* - N-terminální fragment natriuretického peptidu B, *IVMD* – interventrikulární mechanické zpoždění, *Ts-lateral-septal* – časový rozdíl rychlosti vrcholu kontrakce septa a laterální stěny, *LPEI* – aortální preejekční interval, *SPWMD* – časový rozdíl mezi vrcholem kontrakce septa a zadní stěny, *sin.* - sinusový, *ischem.* – ischemická kardiomyopatie, *neischem.* - neischemická kardiomyopatie, *dyss.* – dyssynchronie, *primoimpl.* – primoimplantace.

Jeden den před implantací, za 3 a 15 měsíců po implantaci byly hodnoceny: třída NYHA, kvalita života vyjádřená dle skóre Minnesotského dotazníku (QoL), 6-minutový test chůze (6MWT). Současně byl proveden odběr natriuretického peptidu (NT-proBNP).

Kromě standardního echokardiografického vyšetření (hodnotil jeden vyšetřující), prováděného na přístroji SONOS 5500 fy Philips, jsme hodnotili přítomnost interventrikulární dyssynchronie - interventrikulární mechanické zpoždění (IVMD) jako rozdíl preejekčních časů pravé komory (PK) a levé komory (LK) (pulzní dopplerovský záznam průtoku ve výtokovém traktu PK a LK). K hodnocení intraventrikulární dyssynchronie jsme použili následující parametry: zpoždění mezi vrcholem kontrakce septa a zadní stěny - SPWMD (M-mode), preejekční čas LK - LPEI (pulzní dopplerovský záznam průtoku ve výtokovém traktu levé komory), zpoždění vrcholu kontrakce bazálních segmentů septa a laterální stěny - Ts-lateral-septal delay (pulzní TDI). K neinvazivnímu odhadu tepového výdeje byl měřen velocity time integral (VTI) průtoku ve výtokovém traktu LK (LVOT) (pulzní dopplerovský záznam) - byl proveden průměr ze 3 následujících měření. Kontraktilita LK byla hodnocena parametrem dP/dt (velikost intraventrikulárního tlakového přírůstku s využitím sklonu obalové křivky mitrální regurgitace z kontinuálního

dopplerovského záznamu). Systolickou funkci pravé komory jsme hodnotili z apikální 4dutinové projekce pomocí pohybu trikuspidálního anulu v místě při volné stěně PK s využitím M-mode echokardiografie (parametr TAPSE) a současně užitím pulzního tkáňového dopplerovského vyšetření (parametr Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu) s umístěním vzorkovacího objemu pod 2D kontrolou do oblasti trikuspidálního anulu a oblasti předního cípu trikuspidální chlopně. Měření pohybu anulu byly prováděny ve volném výdechu, aby se minimalizovaly vlivy respirace na jeho pohyb. Každé měření bylo prováděno 3 x a poté vypočteny průměrné hodnoty. Velikosti pravé a levé komory byly měřeny z parasternální projekce kolmé na dlouhou osu levé komory. Ke stanovení tíže mitrální a trikuspidální regurgitace bylo použito semikvantitativního hodnocení (4stupňová škála). Odhad tlaku v plicnici byl prováděn měřením vrcholového gradientu trikuspidální regurgitace (PG_{\max} TR).

Všichni pacienti měli provedenu koronarografii v posledních 6 měsících. Za klinického respondera byl označen každý pacient, u kterého došlo po 15 měsících ke zlepšení třídy NYHA a/nebo prodloužení ujitě vzdálenosti při 6MWT o více než 10 %, zlepšení kvality života, nebyla nutnost hospitalizace pro srdeční selhávání či nedošlo k úmrtí z důvodu srdečního selhání.

Kromě subanalýzy klinických responderů a non-responderů jsme hodnotili změny u pacientů s ischemickou a neischemickou KMP (jako ischemická KMP byla označena levokomorová dysfunkce po prokázání IM a/nebo při významném koronarografickém nálezem). Jako neischemická KMP byla označena levokomorová dysfunkce s fyziologickým nebo nevýznamným koronarografickým nálezem. Do této kategorie byly zahrnuty i KMP při významných chlopenních vadách.

Dále byla provedena subanalýza: 1/podskupin pacientů se sinusovým rytmem (či stimulací síní) a fibrilací síní, 2/podskupin pacientů s primoimplantací BS a upgradem na BS (původně se stimulací v režimu DDD či VVI), 3/podskupin pacientů s průkazem komorové dyssynchronie a bez komorové dyssynchronie před implantací BS.

3.2. Soubor nemocných a použité metody optimalizace mezikomorového zpoždění

Cílem této práce bylo porovnat echokardiografický, elektrokardiografický a automatizovaný (založený na podkladě šíření elektrického impulsu myokardem - QuickOpt) přístup k optimalizaci mezikomorového zpoždění (V-V delay - VVD) krátce po implantaci BS, posoudit vhodnost vybraných echokardiografických parametrů a zhodnotit klinický a echokardiografický efekt optimalizace BS s odstupem 3 a 15 měsíců.

Studie zahrnuje 40 konsektivních pacientů, kteří podstoupili na naší klinice úspěšnou implantaci BS, 34 mužů a 6 žen, průměrného věku $67,1 \pm 8,7$ let, se srdeční insuficiencí třídy NYHA II-IV. Etiologicky šlo o ischemickou kardiomyopatii u 28 pacientů, neischemickou KMP u 9 pacientů a koincidenci obojího u 3 pacientů. V době vyšetření byli pacienti v klinicky stabilizovaném stavu. Atrioventrikulární interval jsme programovali podle automatizovaného nastavení (QuickOpt, SJM). Všem nemocným byla před zahájením vyšetření vysvětlena podstata a cíl sledování, všichni souhlasili s provedením tohoto testu.

2 dny po implantaci biventrikulárního přístroje byla provedena optimalizace mezikomorového zpoždění (VVD). Nemocní byli vyšetřeni po 15 minutách klidu na vyšetřovacím lůžku, abychom dosáhli hemodynamicky rovnovážného stavu. Po celou dobu vyšetření byla snímána jedna stopa EKG na obrazovce echokardiografu, současně byl nemocný monitorován na elektrofyziologickém EKG (posun 100 mm/s) a na něm prováděno měření šíře komplexu QRS (vždy vypočten průměr z 3 následujících měření šíře komplexu QRS). Všechna echokardiografická vyšetření byla provedena jedním echokardiografistou na echokardiografickém přístroji SONOS 5500 (firma Philips). K rychlejšímu a praktičtějším posouzení výdeje levé komory jsme použili měření tzv. VTI (velocity time integral) transaortálního toku získaného PW dopplerovským záznamem z aortálního ústí. Vždy byl hledán optimální charakter křivky optimální polohou vzorkovacího objemu za kontroly dvourozměrné echokardiografie. Byl proveden průměr ze 3 následujících měření. Současně byla u 19 pacientů hodnocena kontraktilita LK parametrem dP/dt (velikost intraventrikulárního tlakového přírůstku s využitím sklonu obalové křivky mitrální regurgitace z kontinuálního dopplerovského záznamu); měření bylo prováděno z apikální 4dutinové projekce, rovněž byl prováděn průměr ze 3 následujících měření. Měření VTI, dP/dt LK a šíře komplexu QRS bylo prováděno za různých režimů VVD: preaktivace PK o 20 ms, simultánní, preaktivace LK o 20, 40 a 60 ms. Dle výsledku optimalizace byli pacienti následně rozděleni do 4 skupin: 1/skupina (12

pacientů) – optimalizace VVD dle maximálního VTI (dle ECHO), 2/skupina (9 pacientů) – optimalizace VVD dle nejvyššího komplexu QRS (dle EKG), 3/skupina (9 pacientů) – optimalizace VVD při shodě maximálního VTI a nejvyššího komplexu QRS (dle ECHO + EKG), 4/skupina (10 pacientů) – optimalizace automatizovaná (QuickOpt), kde nebyla shoda s maximálním VTI ani nejvyšším komplexem QRS.

Jeden den před implantací, za 3 a 15 měsíců po implantaci byly hodnoceny: třída NYHA, kvalita života vyjádřená dle skóre Minnesotského dotazníku (QoL), 6-minutový test chůze (6MWT). Dále byl proveden odběr natriuretického peptidu (NT-proBNP) a kompletní echokardiografické vyšetření. Definice respondera byla uvedena v kapitole 3.1.

3.3. Statistická analýza

Sledované spojité náhodné veličiny jsou popsány průměrem a směrodatnou odchylkou. Pro hodnocení rozdílů u spojitých náhodných veličin mezi dvěma podskupinami byl použit t-test. Pro hodnocení vývoje jednotlivých sledovaných spojitých náhodných veličin v čase u jednotlivých podskupin byla použita analýza rozptylu s následným hodnocením kontrastů Scheffého metodou. Hladiny významnosti nižší než 0,05 byly považovány za statisticky významné. Hodnocení bylo provedeno pomocí programu STATISTICA firmy Statsoft, Inc. Statistické hodnocení dvou podskupin (responderů a non-responderů) v závislosti na vybraných vysvětlujících proměnných bylo zpracováno pomocí logistické regrese a ROC analýzy. Toto hodnocení bylo provedeno pomocí programu Analysis Studio firmy Appricon Ltd.

4. Vlastní výsledky

4.1. Klinické a echokardiografické změny u biventrikulární stimulace u klinických responderů a non-responderů

Po 15 měsících bylo označeno za klinické respondery na SRL 87 pacientů (62 %) a 56 pacientů (38 %) za non-respondery. Tři pacienti zemřeli na srdeční selhání mezi 3. a 15. měsícem – byli označeni za non-respondery. Další tři pacienti zemřeli mezi 3. a 15. měsícem na nekardiální onemocnění a 1 pacient se opakovaně nedostavil na plánované kontroly (tito 4 pacienti byli vyřazeni ze souboru). Při porovnání výchozích parametrů (tj. před implantací biventrikulárního systému) mezi respondery a non-respondery bylo zjištěno, že tyto 2 skupiny se statisticky významně nelišily ve vstupních klinických ani základních echokardiografických parametrech - třída NYHA, šíře QRS komplexu, QoL, ujitá vzdálenost při 6MWT, EF LK, EDD LK, tíže mitrální regurgitace (tab. č. 3). Statisticky významné změny byly nalezeny pouze v tíži komorové dyssynchronie a současně v tíži systolické dysfunkce pravé komory; u responderů byly přítomny statisticky významně těžší známky inter- i intraventrikulární dyssynchronie, současně systolická funkce pravé komory byla u responderů významně lepší (tab. č. 3). Výsledky logistické regrese a ROC analýzy ukázaly, že kombinace parametrů IVMD a Sa se ukázala být oprávněným prediktorem respondera a non-respondera (tab. č. 5). V této tabulce jsou uvedeny i výsledky logistické regrese a ROC analýzy pro vysvětlující proměnné jednotlivě.

Ve skupině responderů bylo po 3 měsících zjištěno, že ke statisticky významnému zlepšení došlo u většiny klinických a echokardiografických parametrů (statisticky pouze nevýznamné zlepšení bylo zjištěno u systolické funkce pravé komory, tíže trikuspidální regurgitace a hodnoty NT-proBNP (tab. č. 4)

Po 15 měsících ve skupině responderů bylo zaznamenáno již statisticky významné zlepšení systolické funkce PK a současně došlo k dalšímu zlepšení EF LK a zmenšení EDD LK.

Ve skupině non-responderů jsme výše uvedené příznivé změny nezaznamenali (pouze přechodně - po 3 měsících - došlo k významnému zlepšení kvality života). Naopak po 15 měsíčním sledování došlo k významné progresi trikuspidální a mitrální regurgitace (tab. č. 4). Změny třídy NYHA, ujité vzdálenosti při 6MWT, EDD LK, EF LK a Sa jsou podrobně znázorněny na grafech č. 1-5.

Tabulka č. 3

Porovnání klinických a echokardiografických parametrů mezi respondery a non-respondery před implantací a 15 měsíců po implantaci

	Před implantací			15 M po implantaci		
	Resp.	Non- resp.	p	Resp.	Non- resp.	p
Věk	67,2 ± 9,2	69,5 ± 7,8	NS			
NYHA	2,9 ± 0,5	2,7 ± 0,5	NS	1,8 ± 0,4	2,6 ± 0,6	< 0,001
6MWT (m)	394,5 ± 89,6	409,5 ± 91,7	NS	467,5 ± 83,0	413,8 ± 93,5	< 0,001
QoL (body)	46,0 ± 17,6	46,2 ± 19,4	NS	26,5 ± 14,7	39,5 ± 19,7	< 0,001
QRS (ms)	183,6 ± 27,1	182,9 ± 33,3	NS	146,0 ± 21,2	155,7 ± 22,4	< 0,05
EF LK (%)	23,8 ± 6,7	22,8 ± 7,3	NS	37,1 ± 15,2	23,3 ± 8,2	< 0,001
EDD LK (mm)	67,0 ± 8,0	69,2 ± 8,7	NS	60,9 ± 8,3	68,3 ± 9,6	< 0,001
ESD LK (mm)	61,2 ± 8,4	61,9 ± 8,2	NS	53,7 ± 10,9	61,0 ± 9,4	< 0,001
dP/dt LK (mmHg/s)	576,0 ± 209,3	634,7 ± 310,8	NS	1254,9 ± 714,3	920,3 ± 409,8	< 0,001
MR (st)	2,6 ± 1,0	2,5 ± 0,9	NS	2,2 ± 0,9	2,8 ± 1,0	< 0,001
VTI LVOT (cm)	15,9 ± 4,4	14,9 ± 3,5	NS	19,7 ± 4,5	17,4 ± 4,0	< 0,001
LS (mm)	48,4 ± 7,0	50,6 ± 6,4	NS	45,9 ± 7,0	50,3 ± 6,5	< 0,001
PK (mm)	29,2 ± 4,5	29,8 ± 4,8	NS	27,8 ± 4,0	29,7 ± 5,1	< 0,001
TAPSE (mm)	19,0 ± 4,6	16,6 ± 3,8	< 0,001	20,5 ± 4,3	16,6 ± 3,9	< 0,001
Sa (cm/s)	12,1 ± 3,2	10,3 ± 2,5	< 0,001	13,1 ± 3,5	10,2 ± 2,6	< 0,001
PG _{max} TR (mmHg)	36,1 ± 13,7	35,0 ± 13,3	NS	27,7 ± 10,3	35,5 ± 15,6	< 0,001
DDŽ (mm)	20,4 ± 3,5	20,9 ± 3,3	NS	18,6 ± 2,6	20,5 ± 4,0	< 0,001
TR (st)	2,0 ± 0,9	2,2 ± 1,0	NS	1,9 ± 0,9	2,5 ± 1,1	< 0,001
NT-proBNP (pmol/l)	271,4 ± 249,4	366,4 ± 370,2	NS	129,0 ± 144,7	547,2 ± 791,8	< 0,001
Parametry dyssynchronie						
IVMD (ms)	56,4 ± 24,3	42,1 ± 27,2	< 0,001	19,0 ± 17,3	17,3 ± 11,5	NS
Ts- lateral-septal (ms)	62,5 ± 33,8	45,9 ± 33,4	< 0,001	17,4 ± 15,4	22,4 ± 16,1	NS
LPEI (ms)	150,5 ± 38,3	138,9 ± 47,4	= 0,05	111,4 ± 21,8	114,5 ± 27,8	NS
SPWMD (ms)	223,1 ± 88,8	161,9 ± 109,1	< 0,001	25,7 ± 40,4	35,2 ± 39,3	NS

Vysvětlivky: Resp. – responderi, Non- resp. - non-responderi, NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QoL - kvalita života, QRS - komplex QRS na

EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK – enddiastolický rozměr levé komory, ESD LK – end-systolický rozměr levé komory, dP/dt LK – parametr hodnotící kontraktilitu levé komory (velikost intraventrikulárního tlakového přírůstku s využitím sklonu obalové křivky mitrální regurgitace z kontinuálního dopplerovského záznamu), MR – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), VTI LVOT - velocity time integral průtoku ve výtokovém traktu levé komory, LS – levá síň, PK – pravá komora, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, DDŽ - šíře dolní duté žíly, TR – trikuspidální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), NT-proBNP - N-terminální fragment natriuretického peptidu B, IVMD – interventrikulární mechanické zpoždění, Ts-lateral-septal – časový rozdíl rychlosti vrcholu kontrakce septa a laterální stěny, LPEI – aortální preejekční interval, SPWMD – časový rozdíl mezi vrcholem kontrakce septa a zadní stěny.

Tabulka č. 4

Porovnání vývoje některých sledovaných klinických a echokardiografických parametrů mezi respondery a non-respondery před implantací, 3 a 15 měsíců po implantaci

	Před	Po 3M (0-3M)	p	Po 15M (0-15 M)	p
NYHA resp.	2,9 ± 0,5	2,0 ± 0,4	< 0,001	1,8 ± 0,4	< 0,001
NYHA non-resp	2,7 ± 0,5	2,5 ± 0,5	= 0,05	2,6 ± 0,6	NS
6MWT resp. (m)	394,5 ± 89,6	456,6 ± 77,5	< 0,001	467,5 ± 83,0	< 0,001
6MWT non- resp.(m)	409,5 ± 91,7	420,3 ± 94,8	NS	413,8 ± 93,5	NS
QoL resp. (body)	46,0 ± 17,6	24,0 ± 14,2	< 0,001	26,5 ± 14,7	< 0,001
QoL non- resp.(body)	46,2 ± 19,4	33,7 ± 21,2	< 0,05	39,5 ± 19,7	NS
QRS resp. (ms)	183,6 ± 27,1	148,7 ± 20,4	< 0,001	146,0 ± 21,2	< 0,001
QRS non- resp.(ms)	182,9 ± 33,3	155,9 ± 19,8	< 0,001	155,7 ± 22,4	< 0,001
EF LK resp. (%)	23,8 ± 6,7	31,9 ± 13,0	< 0,001	37,1 ± 15,2	< 0,001
EF LK non- resp. (%)	22,8 ± 7,3	24,0 ± 8,4	NS	23,3 ± 8,2	NS
EDD LK resp. (mm)	67,0 ± 8,0	62,9 ± 8,4	< 0,001	60,9 ± 8,3	< 0,001
EDD LK non- resp (mm)	69,2 ± 8,7	68,1 ± 8,6	NS	68,3 ± 9,6	NS
MR resp. (st)	2,6 ± 1,0	2,2 ± 0,9	< 0,001	2,2 ± 0,9	< 0,001
MR non- resp. (st)	2,5 ± 0,9	2,5 ± 0,9	NS	2,8 ± 1,0	< 0,05
PK resp. (mm)	29,2 ± 4,5	28,0 ± 4,4	< 0,001	27,8 ± 4,0	< 0,001
PK non- resp. (mm)	29,8 ± 4,8	29,6 ± 4,8	NS	29,7 ± 5,1	NS
TAPSE resp. (mm)	19,0 ± 4,6	19,9 ± 4,3	= 0,007	20,5 ± 4,3	< 0,001
TAPSE non- resp.(mm)	16,6 ± 3,8	17,1 ± 3,9	NS	16,6 ± 3,9	NS
Sa resp. (cm/s)	12,1 ± 3,2	12,6 ± 3,2	NS	13,1 ± 3,5	< 0,05
Sa non- resp.(cms/s)	10,3 ± 2,5	10,3 ± 2,6	NS	10,2 ± 2,6	NS
PG _{max} TR resp. (mmHg)	36,1 ± 13,7	28,0 ± 8,9	< 0,001	27,7 ± 10,3	< 0,001
PG _{max} TR non- resp. (mmHg)	35,0 ± 13,3	34,7 ± 13,4	NS	35,5 ± 15,6	NS

Vysvětlivky: NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QoL - kvalita života, QRS - komplex QRS na EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK - enddiastolický rozměr levé komory, MR – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), PK – pravá komora, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční

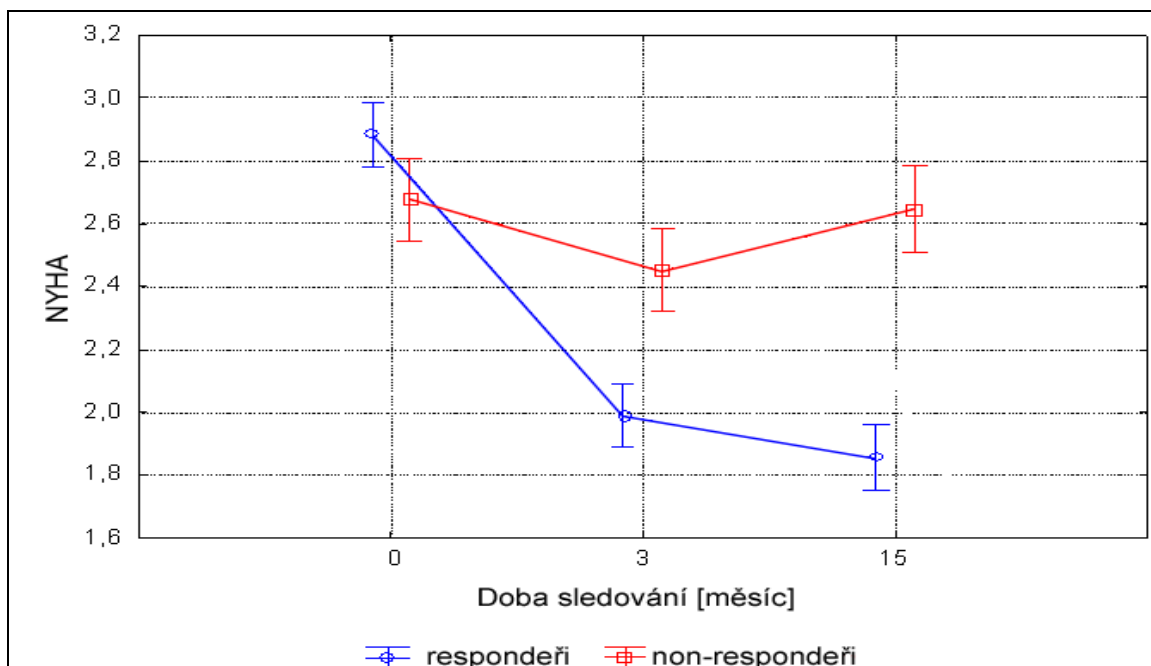
rychlost trikuspidálního anulu, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, resp. - responder, non- resp - non-responder.

Tabulka č. 5

Výsledky logistické regrese a ROC analýzy

Vysvětlující proměnná	Cutoff	AUC	PC (%)
Ts- lateral-septal (ms)	> 18	0.64	69
IVMD (ms)	> 17	0.65	67
Sa (cm/s)	> 9	0.66	66
TAPSE (mm)	> 13	0.65	61
Kombinace veličin IVMD a Sa	$0.0188 * IVMD + 0.239 * Sa > 2.9746$	0.66	74
AUC Plocha pod ROC křivkou			
PC Přesnost			

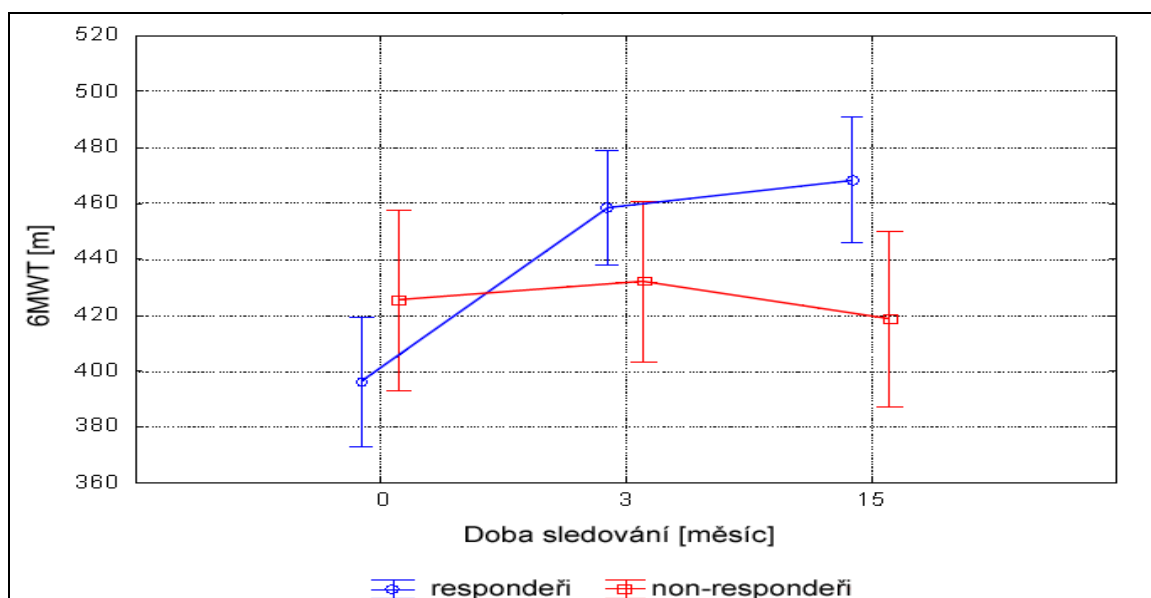
Vysvětlivky: ROC analýza - Receiver Operating Characteristic analýza = nástroj pro hodnocení a optimalizaci binárního klasifikačního systému (testu), Cutoff - separační kritérium, AUC - area under curve (plocha pod ROC křivkou), PC - percentage of correct decision (přesnost). Pro kombinaci veličin IVMD a Sa $0.0188 * IVMD + 0.239 * Sa$ je hodnota (cutoff) > 2.9746. Kombinace dvou veličin vychází z metody logistické regrese, * - znaménko pro násobení, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, IVMD - interventrikulární mechanické zpoždění, Ts-lateral-septal - časový rozdíl rychlosti vrcholu kontrakce septa a laterální stěny.



Graf č. 1

Vývoj třídy NYHA u responderů a non-responderů

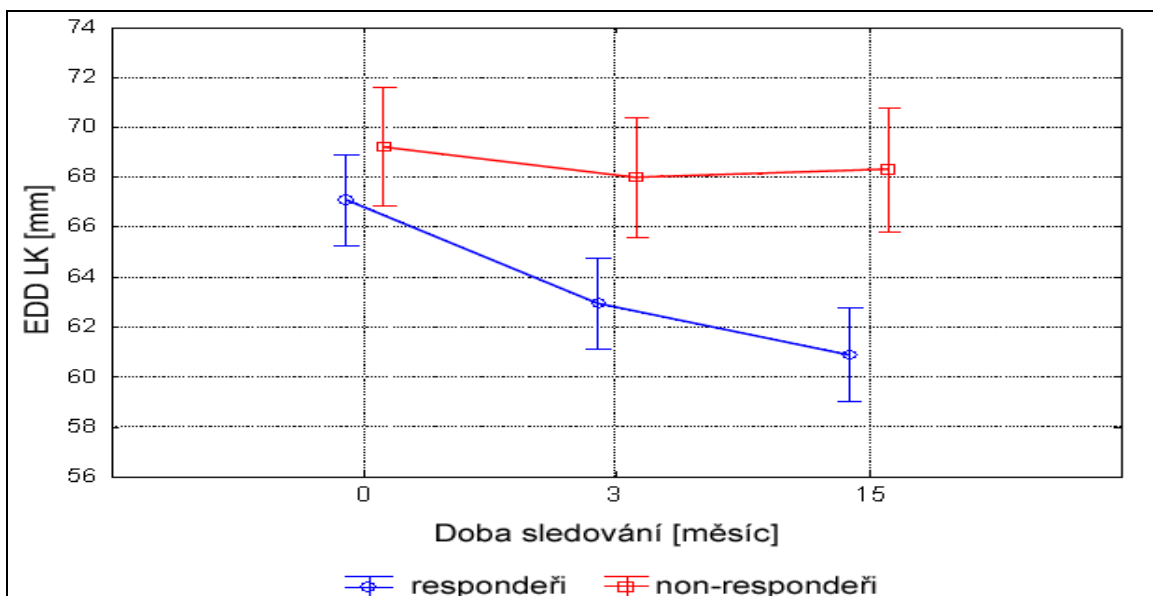
NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association).



Graf č. 2

Změny ujité vzdálenosti při 6MWT u responderů a non-responderů

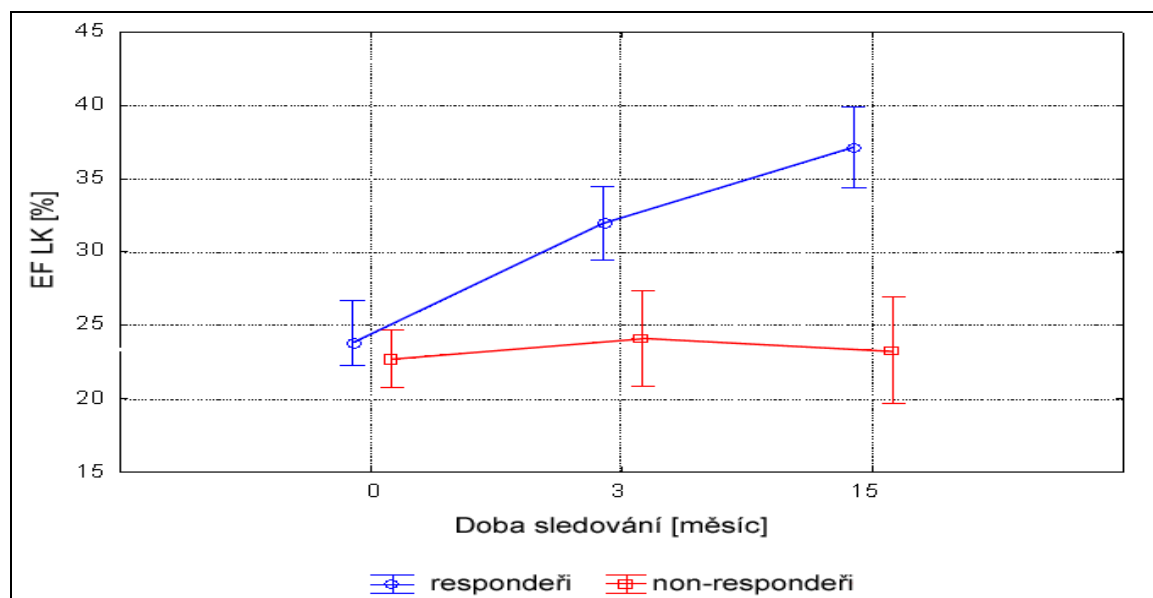
6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test).



Graf. č. 3

Změny enddiastolického rozměru LK u responderů a non-responderů

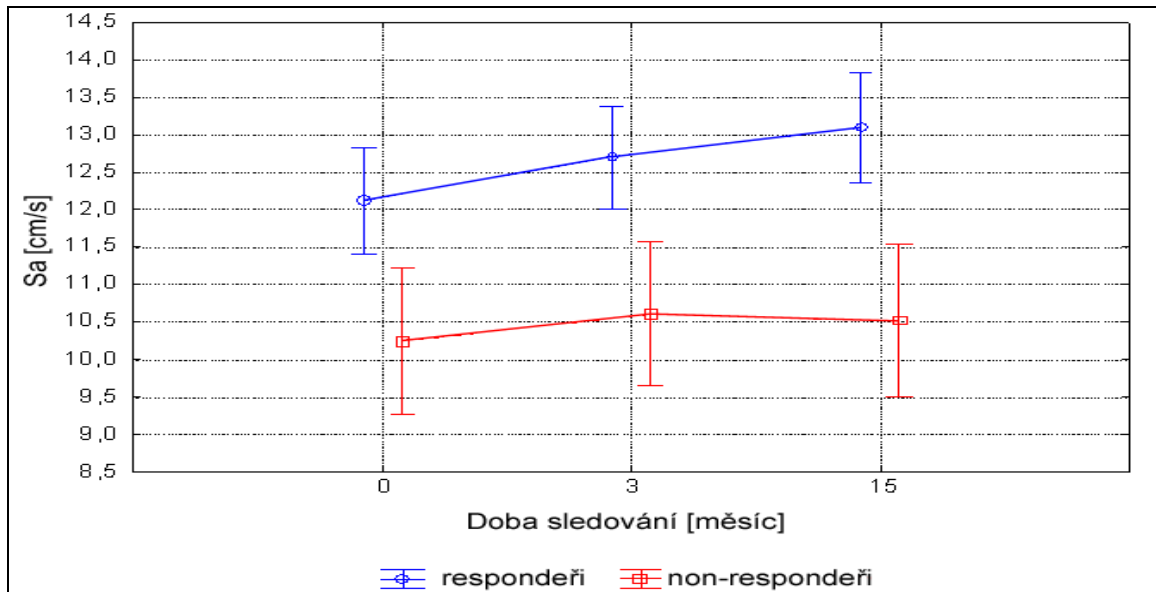
EDD LK – enddiastolický rozměr levé komory.



Graf. č. 4

Změny ejekční frakce LK u responderů a non-responderů

EF LK – ejekční frakce levé komory.



Graf. č. 5

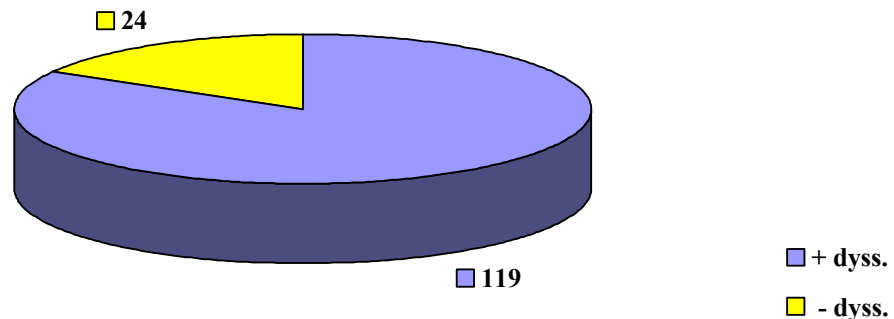
*Změny systolické funkce PK (měřeno parametrem Sa) u responderů a non-responderů
Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu.*

4.2. Rozdíly v efektu resynchronizační léčby v jednotlivých podskupinách

4.2.1. Rozdíly u pacientů s průkazem či bez průkazu komorové dyssynchronie před implantací

U skupiny 24 pacientů před implantací nebyly zjištěny známky komorové dyssynchronie. Tato skupina (ve srovnání se skupinou pacientů, u nichž vstupně byla komorová dyssynchronie prokázána – 119 pacientů) navíc vykazovala významně užší komplex QRS (graf. č. 6). V ostatních vstupních parametrech se tyto skupiny nelišily (tab. č. 6).

Graf č. 6 - počet pacientů vstupně s průkazem (+ dyss.) a bez průkazu (- dyss.) komorové dyssynchronie



Po 15 měsíčním sledování bylo ve skupině pacientů původně s průkazem komorové dyssynchronie zjištěno významné zlepšení ve většině klinických i echokardiografických parametrů (tab. č. 7). Ve skupině původně bez průkazu komorové dyssynchronie tyto pozitivní změny nebyly zaznamenány v žádném ze sledovaných parametrů, naopak došlo k progresi mitrální regurgitace.

Podrobnější rozbor 24 pacientů vstupně bez průkazu komorové dyssynchronie ukázal, že 23 z nich bylo označeno za non-respondery a pouze jeden za respondera (u tohoto pacienta však před implantací nebyla optimalizovaná farmakoterapie srdečního selhání, k čemuž došlo až v následujících týdnech po implantaci BS a jistě to přispělo ke zlepšení klinického stavu).

Tabulka č. 6

Porovnání výchozích klinických a echokardiografických parametrů u pacientů původně s průkazem a bez průkazu komorové dyssynchronie

	+ dyssynchronie	- dyssynchronie	p
NYHA	2,8 ± 0,5	2,6 ± 0,5	= 0,05
6MWT (m)	397,1 ± 92,9	416,2 ± 74,3	NS
QRS (ms)	189,1 ± 27,9	153,4 ± 17,4	< 0,001
EF LK (%)	23,5 ± 6,7	22,9 ± 8,0	NS
EDD LK (mm)	67,8 ± 8,5	68,1 ± 7,9	NS
MR (st)	2,6 ± 1,0	2,5 ± 0,9	NS
LS (mm)	49,0 ± 7,0	50,4 ± 6,2	NS
PK (mm)	29,3 ± 4,6	29,7 ± 4,9	NS
TAPSE (mm)	18,3 ± 4,6	17,1 ± 3,5	NS
Sa (cm/s)	11,7 ± 3,2	10,2 ± 2,1	NS
PG _{max} TR (mmHg)	36,2 ± 13,8	32,8 ± 11,6	NS
Parametry dyssynchronie			
IVMD (ms)	63,6 ± 22,1	16,3 ± 12,5	< 0,001
Ts- lateral-septal (ms)	52,7 ± 32,1	66,0 ± 12,1	< 0,001
LPEI (ms)	154,3 ± 37,5	87,9 ± 18,9	< 0,001
SPWMD (ms)	222,2 ± 89,3	60,0 ± 37,6	< 0,001

Vysvětlivky: NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QRS - komplex QRS na EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK – enddiastolický rozměr levé komory, MR – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), LS – levá síň, PK – pravá komora, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, IVMD – interventrikulární mechanické zpoždění, Ts-lateral-septal - časový rozdíl rychlosti vrcholu kontrakce septa a laterální stěny, LPEI – aortální preejekční interval, SPWMD – časový rozdíl mezi vrcholem kontrakce septa a zadní stěny.

Tabulka č. 7

Porovnání vývoje změn klinických a echokardiografických parametrů u pacientů původně s průkazem a bez průkazu komorové dyssynchronie za 15 měsíců

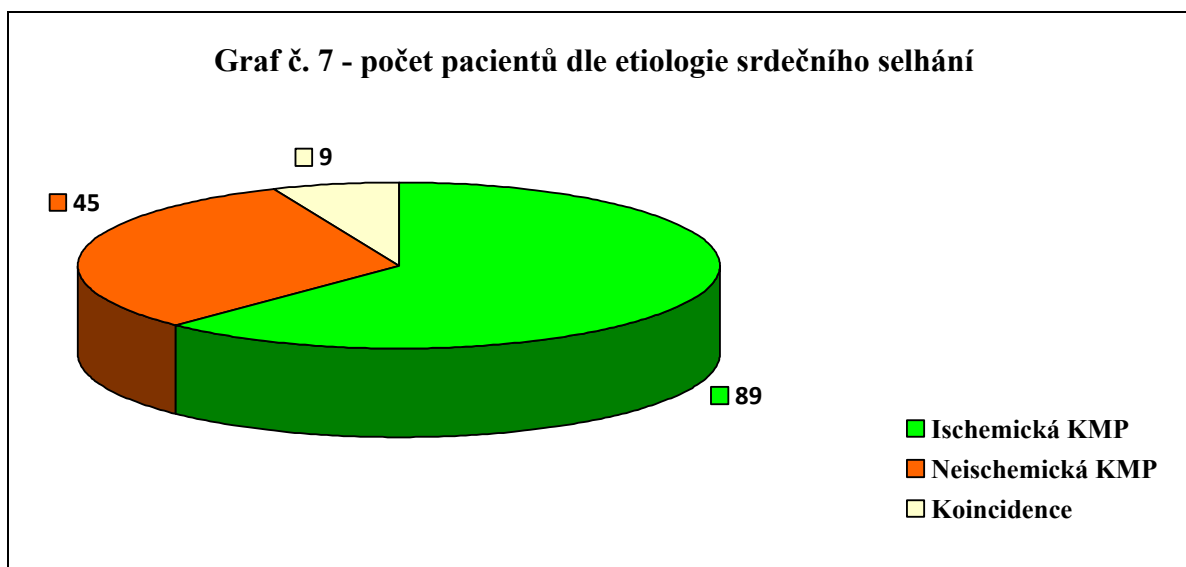
	+ dyssynchronie		p	- dyssynchronie		p
	před	za 15 M		před	za 15 M	
NYHA	2,8 ± 0,5	2,1 ± 0,6	< 0,001	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,6	NS
6MWT (m)	397,1 ± 92,9	454,1 ± 89,4	< 0,001	416,2 ± 74,3	420,9 ± 90,7	NS
QRS (ms)	189,1 ± 27,9	151,3 ± 22,5	< 0,001	153,4 ± 17,4	141,0 ± 18,3	NS
EF LK (%)	23,5 ± 6,7	33,7 ± 15,0	< 0,001	22,9 ± 8,0	22,9 ± 7,6	NS
EDD LK (mm)	67,8 ± 8,5	62,7 ± 9,6	< 0,001	68,1 ± 7,9	68,6 ± 7,2	NS
MR (st)	2,6 ± 1,0	2,4 ± 0,9	< 0,05	2,5 ± 0,9	2,8 ± 1,0	< 0,001
LS (mm)	49,0 ± 7,0	47,1 ± 7,4	< 0,001	50,4 ± 6,2	50,0 ± 4,7	NS
PK (mm)	29,3 ± 4,6	28,3 ± 4,5	< 0,05	29,7 ± 4,9	29,5 ± 4,8	NS
TAPSE (mm)	18,3 ± 4,6	19,5 ± 4,6	< 0,001	17,1 ± 3,5	16,9 ± 3,8	NS
Sa (cm/s)	11,7 ± 3,2	12,4 ± 3,5	< 0,05	10,2 ± 2,1	10,3 ± 2,5	NS
PG _{max} TR(mmHg)	36,2 ± 13,8	30,0 ± 13,0	< 0,001	32,8 ± 11,6	33,6 ± 13,2	NS

Vysvětlivky: NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QRS - komplex QRS na EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK – enddiastolický rozměr levé komory, MR – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), LS – levá síň, PK – pravá komora, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění.

4.2.2. Rozdíly dle etiologie srdečního selhání

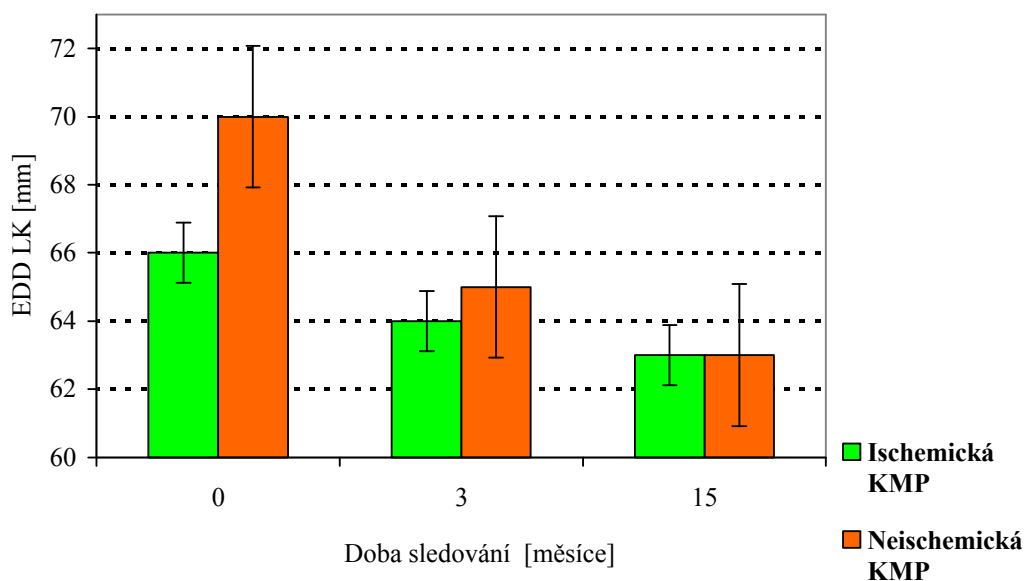
V našem souboru bylo přítomno 89 pacientů s ischemickou a 45 pacientů s neischemickou KMP, koincidence obojího 9 x (graf č. 7). Při porovnání výchozích parametrů (tj. před implantací biventrikulárního systému) mezi pacienty s neischemickou a ischemickou KMP bylo zjištěno, že pacienti s neischemickou KMP byli mladší, měli větší EDD LK, menší rozměr PK, lepší systolickou funkci PK a těžší známky komorové dyssynchronie (tab. č. 8).

V dalším průběhu (po 3 měsících i 15 měsících) bylo pozorováno zmenšení EDD LK v obou skupinách, avšak statisticky významnější bylo zmenšení ve skupině u pacientů s neischemickou KMP (neischemická KMP – EDD LK před implantací $70,2 \pm 9,8$ mm, za 3 měsíce $65,0 \pm 10,9$; $p < 0,0001$, za 15 měsíců $63,0 \pm 12,2$; $p < 0,0001$, ischemická KMP – EDD LK před implantací $66,5 \pm 7,3$; za 3 měsíce $64,5 \pm 7,6$; $p = 0,001$, za 15 měsíců $63,6 \pm 8,0$; $p < 0,001$) (graf č. 8). V ostatních sledovaných parametrech nedošlo k významnější změně mezi oběma skupinami.



Vysvětlivky: KMP – kardiomyopatie.

Graf č. 8 - porovnání vývoje změn enddiastolického rozměru levé komory po SRL u pacientů s ischemickou a neischemickou KMP



Vysvětlivky: *EDD LK* – enddiastolický rozměr levé komory, *SRL* – srdeční resynchronizační léčba, *KMP* – kardiomyopatie.

Tabulka č. 8

Porovnání výchozích klinických a echokardiografických parametrů u ischemické a neischemické kardiomyopatie

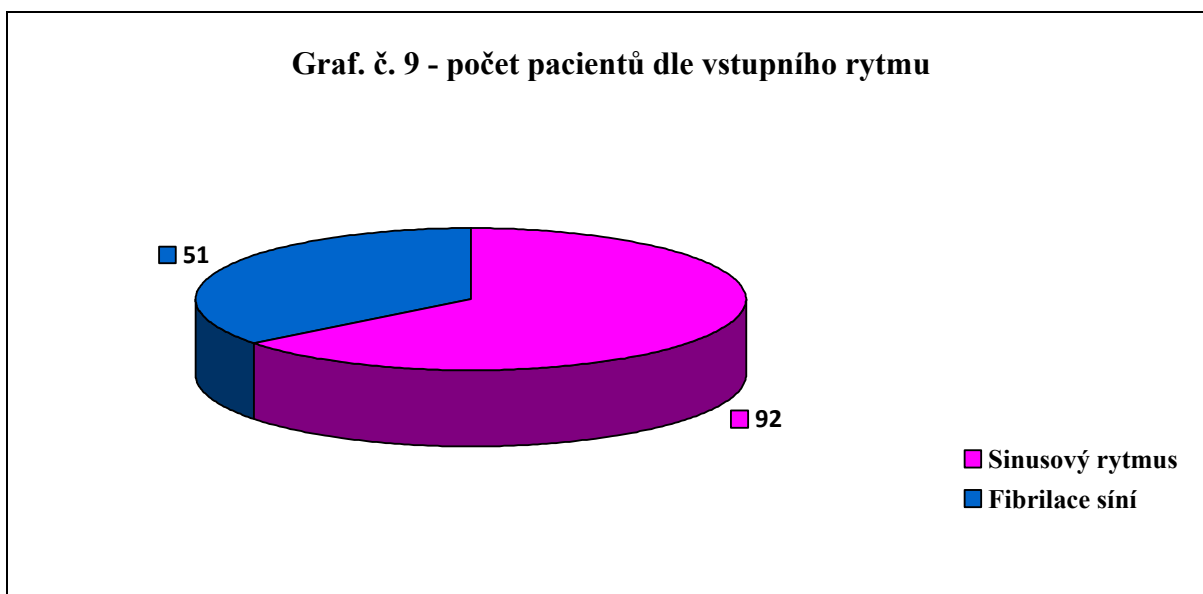
	Neischemická KMP	Ischemická KMP	P
Věk	64,1 ± 9,8	70,9 ± 6,5	< 0,001
NYHA	2,8 ± 0,5	2,8 ± 0,5	NS
6MWT (m)	391,5 ± 103,3	399,4 ± 85,7	NS
QRS (ms)	189,0 ± 27,0	180,0 ± 30,2	NS
EF LK (%)	22,1 ± 6,4	24,5 ± 7,0	NS
EDD LK (mm)	70,2 ± 9,8	66,5 ± 7,3	< 0,05
MR (st)	2,6 ± 0,9	2,5 ± 1,0	NS
LS (mm)	48,0 ± 6,9	49,8 ± 7,0	NS
PK (mm)	28,1 ± 4,7	30,3 ± 4,5	= 0,009
TAPSE (mm)	18,6 ± 3,9	17,6 ± 4,7	= 0,05
Sa (cm/s)	12,3 ± 2,9	10,7 ± 3,1	< 0,05
PG _{max} TR(mmHg)	33,6 ± 12,5	37,0 ± 13,4	NS
Parametry dyssynchronie			
IVMD (ms)	61,2 ± 21,6	46,3 ± 27,0	= 0,002
Ts- lateral-septal (ms)	62,2 ± 37,5	53,5 ± 33,0	NS
LPEI (ms)	157,4 ± 32,4	136,3 ± 45,6	= 0,002
SPWMD (ms)	234,5 ± 81,2	179,4 ± 104,2	= 0,006

Vysvětlivky: KMP - kardiomyopatie, NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QRS - komplex QRS na EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK – end-diastolický rozměr levé komory, MR – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), LS – levá síň, PK – pravá komora, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, IVMD – interventrikulární mechanické zpoždění, Ts-lateral-septal - časový rozdíl rychlosti vrcholu kontrakce septa a laterální stěny, LPEI – aortální preejekční interval, SPWMD – časový rozdíl mezi vrcholem kontrakce septa a zadní stěny.

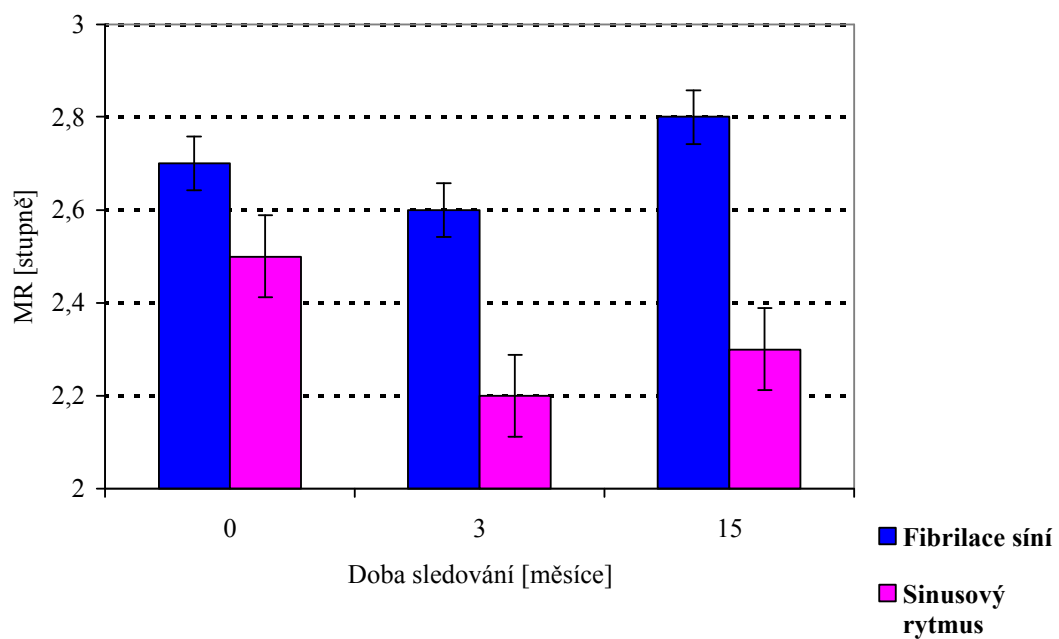
4.2.3. Rozdíly dle vstupního rytmu

V našem souboru bylo 92 pacientů se sinusovým rytmem (či stimulací síní) a 51 pacientů s fibrilací síní (graf č. 9). Při porovnání výchozích parametrů obou skupin bylo zjištěno, že pacienti s fibrilací síní měli významně větší rozměr LS a PK a dále byla přítomna významně horší systolická funkce PK (tab. č. 9).

Po 15 měsíčním sledování byl zaznamenán srovnatelný efekt SRL v obou skupinách (zlepšení třídy NYHA, 6MWT, zmenšení EDD LK, zlepšení EF LK, zmenšení velikosti LS a PK, zlepšení systolické funkce PK). Za zajímavé považujeme, že ve skupině pacientů se sinusovým rytmem bylo po 15 měsících pozorováno významné zmenšení tíže mitrální regurgitace (před implantací $2,5 \pm 0,9$, za 3 měsíce $2,2 \pm 0,9$; $p = 0,003$, za 15 měsíců $2,3 \pm 0,9$; $p < 0,05$), což ve skupině pacientů s fibrilací síní pozorováno nebylo (graf č. 10).



Graf. č. 10 - porovnání vývoje změn tíže mitrální regurgitace po SRL u pacientů s fibrilací síní a sinusovým rytmem



Vysvětlivky: MR - mitrální regurgitace, SRL - srdeční resynchronizační léčba.

Tabulka č. 9

Porovnání výchozích klinických a echokardiografických parametrů u pacientů se sinusovým rytmem a fibrilací síní

	Fibrilace síní	Sinusový rytmus	p
Věk	68,9 ± 9,0	67,6 ± 8,7	NS
NYHA	2,8 ± 0,5	2,8 ± 0,5	NS
6MWT (m)	401,2 ± 106,6	399,4 ± 81,1	NS
QRS (ms)	181,1 ± 28,8	184,6 ± 30,0	NS
EF LK (%)	23,0 ± 6,6	23,6 ± 7,1	NS
EDD LK (mm)	66,9 ± 6,0	68,4 ± 9,4	NS
MR (st)	2,7 ± 1,0	2,5 ± 0,9	NS
LS (mm)	52,6 ± 6,1	47,4 ± 6,6	< 0,001
PK (mm)	31,3 ± 4,4	28,4 ± 4,5	< 0,001
TAPSE (mm)	16,5 ± 3,9	19,2 ± 4,5	< 0,001
Sa (cm/s)	10,6 ± 2,8	12,0 ± 3,2	< 0,05
PG _{max} TR(mmHg)	38,3 ± 13,2	34,1 ± 13,5	NS
Parametry dyssynchronie			
IVMD (ms)	47,7 ± 27,0	52,8 ± 26,0	NS
Ts- lateral-septal (ms)	47,4 ± 32,7	54,7 ± 34,7	NS
LPEI (ms)	136,6 ± 37,7	147,8 ± 44,9	NS
SPWMD (ms)	194,5 ± 96,5	206,5 ± 102,3	NS

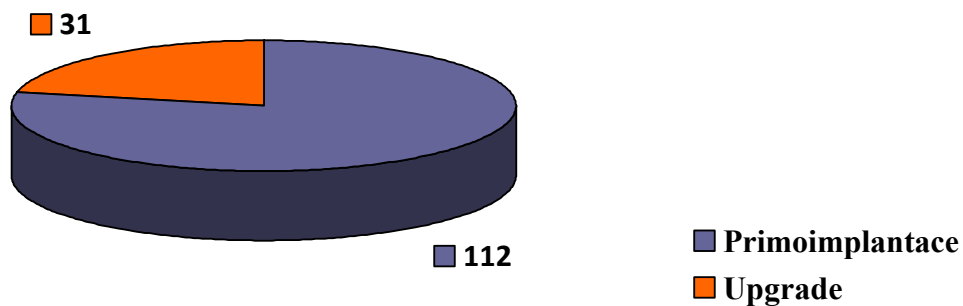
Vysvětlivky: NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QRS - komplex QRS na EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK – enddiastolický rozměr levé komory, MR – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), LS – levá síň, PK – pravá komora, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, IVMD – interventrikulární mechanické zpoždění, Ts-lateral-septal - časový rozdíl rychlosti vrcholu kontrakce septa a laterální stěny, LPEI – aortální preejekční interval, SPWMD – časový rozdíl mezi vrcholem kontrakce septa a zadní stěny.

4.2.4. Rozdíly u primoimplantovaných a upgradovaných na biventrikulární stimulaci

31 pacientů z našeho souboru bylo upgradováno z původního stimulačního režimu DDD/VVI na biventrikulární stimulaci. Při porovnání výchozích parametrů této skupiny s primoimplantovanými pacienty (112 pacientů) (graf č. 11) bylo zjištěno, že tito pacienti měli významně širší komplex QRS a současně významně těžší známky komorové dyssynchronie (tab. č. 10).

Po 15 měsíčním sledování byl srovnatelný efekt v obou skupinách, ve skupině s upgradem na biventrikulární stimulaci bylo navíc zjištěno statisticky významnější zmenšení velikosti PK (před implantací $30,7 \pm 5,0$ mm, za 3 měsíce $29,4 \pm 5,0$; $p < 0,05$, za 15 měsíců $28,6 \pm 4,8$; $p = 0,001$). U primoimplantovaných nemocných bylo zmenšení PK na hranici významnosti (před implantací $29,1 \pm 4,6$ mm, za 3 měsíce $28,4 \pm 4,6$; $p = 0,05$, za 15 měsíců $28,5 \pm 4,5$; $p = 0,05$).

Graf č. 11 - počet pacientů s primoimplantací a upgradem na biventrikulární stimulaci



Tabulka č. 10

Porovnání výchozích klinických a echokardiografických parametrů u primoimplantovaných a upgradovaných na biventrikulární stimulaci

	Primoimplantace	Upgrade	p
Věk	67,9 ± 8,9	68,5 ± 8,5	NS
NYHA	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,5	NS
6MWT (m)	404,9 ± 90,1	378,0 ± 88,0	NS
QRS (ms)	175,4 ± 23,7	211,5 ± 31,5	< 0,001
EF LK (%)	23,4 ± 7,0	23,1 ± 6,8	NS
EDD (mm)	68,3 ± 8,6	66,9 ± 7,5	NS
MR (st.)	2,5 ± 1,0	2,7 ± 0,8	NS
LS (mm)	49,4 ± 6,8	49,0 ± 7,2	NS
PK (mm)	29,1 ± 4,6	30,4 ± 5,0	NS
TAPSE (mm)	18,5 ± 4,3	17,1 ± 5,2	NS
Sa (cm/s)	11,6 ± 3,2	10,8 ± 3,0	NS
PG _{max} TR(mmHg)	36,1 ± 14,6	34,3 ± 9,5	NS
Parametry dyssynchronie			
IVMD (ms)	46,9 ± 26,1	64,8 ± 21,9	< 0,001
Ts- lateral-septal (ms)	52,7 ± 34,1	66,0 ± 33,5	= 0,05
LPEI (ms)	133,0 ± 37,2	178,5 ± 42,0	< 0,001
SPWMD (ms)	211,9 ± 104,2	168,9 ± 77,4	< 0,05

Vysvětlivky: NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QRS - komplex QRS na EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK – end-diastolický rozměr levé komory, MR – mitrální regurgitace (echokardiografická kvantifikace 1-4 stupeň), LS – levá síň, PK – pravá komora, TAPSE - systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion), Sa - vrcholová systolická ejekční rychlost trikuspidálního anulu, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, IVMD – interventrikulární mechanické zpoždění, Ts-lateral-septal - časový rozdíl rychlosti vrcholu kontrakce septa a laterální stěny, LPEI – aortální preejekční interval, SPWMD – časový rozdíl mezi vrcholem kontrakce septa a zadní stěny.

4.3. Optimalizace mezikomorového zpoždění

Ve skupině „optimalizace VVD dle ECHO“ byla u všech 12 pacientů nastavena sekvenční stimulace s preaktivací LK mezi 20-60 ms, ve skupině „optimalizace VVD dle ECHO + EKG“ byla u jednoho pacienta nastavena simultánní stimulace, u ostatních 8 pacientů pak sekvenční stimulace s preaktivací LK mezi 20-40 ms, ve skupině „optimalizace VVD dle EKG“ byla u 5 pacientů nastavena simultánní stimulace, u zbylých 4 pacientů nastavena sekvenční stimulace – 1x s preaktivací PK o 20 ms, 3x s preaktivací LK mezi 20-40 ms, ve skupině „optimalizace automatizovaná“ byla u všech 10 pacientů nastavena sekvenční stimulace s preaktivací LK mezi 10-75 ms.

U 19 pacientů byla testována shoda maximálního VTI a maximálního dP/dt LK. Shoda byla nalezena u 12 pacientů.

Při porovnání výchozích parametrů bylo zjištěno, že výše uvedené skupiny se statisticky významně nelišily v žádném ze sledovaných parametrů (tab. č. 11).

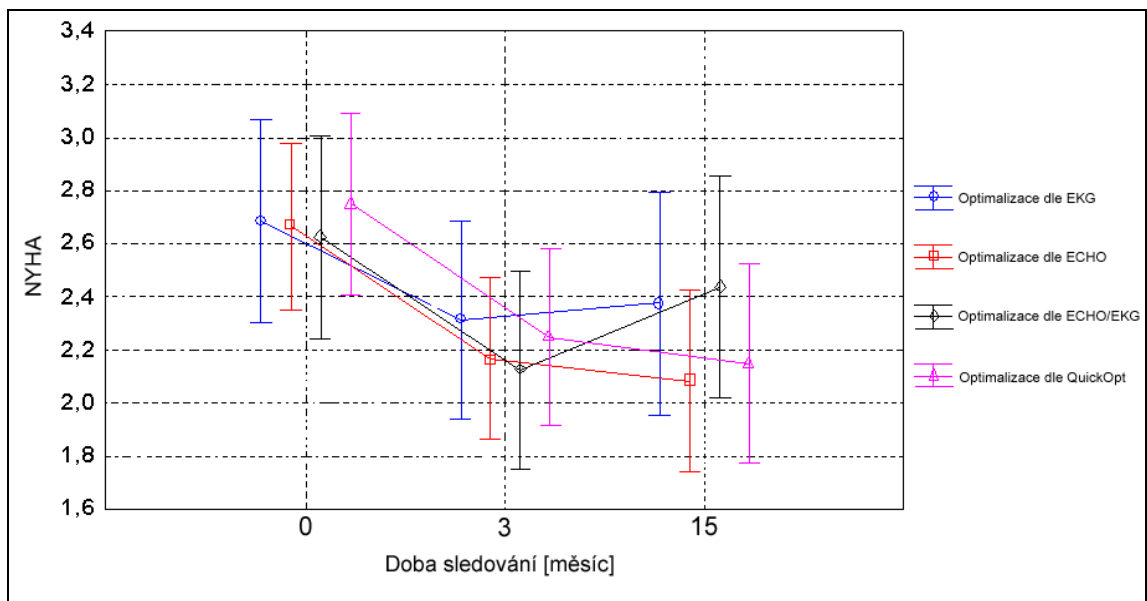
Statisticky významné změny mezi těmito skupinami v žádném ze sledovaných parametrů nebyly zaznamenány ani po 3 a 15 měsících (tab. č. 11). Změny třídy NYHA jsou podrobně znázorněny na grafu č. 12. Počet klinických responderů se statisticky významně nelišil ve všech skupinách - „optimalizace dle ECHO“ 8 responderů ze 12 pacientů – 66 %, „optimalizace dle ECHO + EKG“ 6 responderů z 9 pacientů – 66 %, „optimalizace dle EKG“ 6 responderů z 9 pacientů – 66 %, „optimalizace automatizovaná“ 6 responderů z 10 pacientů – 60 %, $p = NS$. Současně nebyl zjištěn rozdíl mezi nastavením simultánním (6 pacientů) a sekvenčním (34 pacientů).

Tabulka č. 11

Porovnání klinických a echokardiografických parametrů vstupně, po 3 a 15 měsících v jednotlivých skupinách dle vybrané metody optimalizace VVD

	EKG	ECHO	ECHO + EKG	QuickOpt	Celý soubor	p
NYHA vst	2,7 ± 0,6	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,5	NS
Po 3M	2,4 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,5	NS
Po 15M	2,3 ± 0,4	2,1 ± 0,5	2,4 ± 0,8	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,5	NS
QRS (ms) vst	174,7 ± 27,3	190,1 ± 26,8	166,8 ± 28,9	177,6 ± 35,2	177,9 ± 29,8	NS
Po 3M	148,6 ± 18,4	162,7 ± 13,4	141,0 ± 24,3	156,6 ± 18,3	153,1 ± 19,7	NS
Po 15M	140,8 ± 7,3	161,3 ± 11,7	142,7 ± 28,0	157,1 ± 24,6	150,5 ± 21,4	NS
6MWT (m) vst	389,5 ± 82,5	426,6 ± 93,8	405,0 ± 81,8	417,1 ± 80,9	411,3 ± 83,2	NS
Po 3M	442,1 ± 49,5	458,5 ± 100,4	426,1 ± 77,5	465,0 ± 70,8	449,7 ± 75,9	NS
Po 15M	428,8 ± 50,7	480,3 ± 56,6	452,8 ± 56,8	465,5 ± 77,9	457,5 ± 62,0	NS
QoL (body) vst	49,1 ± 16,7	42,7 ± 21,5	41,9 ± 16,4	34,0 ± 19,2	41,6 ± 18,8	NS
Po 3M	33,7 ± 21,5	22,6 ± 14,9	24,7 ± 14,7	21,0 ± 10,9	24,9 ± 15,5	NS
Po 15M	30,8 ± 20,1	27,6 ± 14,7	26,4 ± 18,4	24,8 ± 13,9	27,2 ± 15,8	NS
EF LK (%) vst	25,8 ± 5,4	24,7 ± 9,8	22,5 ± 6,4	22,3 ± 6,5	23,8 ± 7,5	NS
Po 3M	28,2 ± 4,0	30,1 ± 18,9	27,5 ± 16,5	25,3 ± 7,0	27,7 ± 13,8	NS
Po 15M	32,0 ± 11,2	31,4 ± 17,6	30,6 ± 20,2	27,7 ± 4,8	30,4 ± 15,2	NS
EDD LK (mm) vst	64,1 ± 6,0	69,1 ± 9,4	69,1 ± 8,5	68,9 ± 4,5	67,8 ± 7,8	NS
Po 3M	60,0 ± 4,7	66,2 ± 8,7	65,7 ± 10,8	66,6 ± 4,1	64,6 ± 7,8	NS
Po 15M	59,1 ± 5,1	64,5 ± 9,4	63,6 ± 13,1	66,8 ± 3,6	63,6 ± 8,7	NS
PG _{max} TR (mmHg) vst	37,4 ± 13,1	37,0 ± 11,7	38,2 ± 13,4	33,1 ± 10,5	36,4 ± 11,9	NS
Po 3M	32,3 ± 9,7	28,9 ± 12,6	35,5 ± 11,2	33,7 ± 9,1	32,4 ± 10,7	NS
Po 15M	34,0 ± 13,1	30,5 ± 12,9	36,2 ± 15,5	30,2 ± 8,1	32,3 ± 12,3	NS

Vysvětlivky: VVD - mezikomorového zpoždění (V-V delay), EKG - elektrokardiogram, ECHO - echokardiografické vyšetření, QoL - kvalita života, QuickOpt - automatizovaná optimalizace založená na podkladě šíření elektrického impulsu myokardem, NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), 6MWT - šestiminutový test chůze (6-minute walk test), QRS - komplex QRS na EKG, EF LK - ejekční frakce levé komory, EDD LK – enddiastolický rozměr levé komory, PG_{max} TR – vrcholový gradient trikuspidálního regurgitačního proudění, vst – vstupní hodnota.



Graf č.12

Změny třídy NYHA u pacientů dle různé metody optimalizace VVD

NYHA - klasifikace srdečního selhání podle stupně dušnosti (New York Heart Association), VVD - mezikomorového zpoždění (V-V delay), QuickOpt - automatizovaná optimalizace založená na podkladě šíření elektrického impulsu myokardem, EKG - elektrokardiogram, ECHO - echokardiografické vyšetření.

5. Diskuse

Srdeční resynchronizační léčba začala být v klinické praxi využívána na počátku 21. století a ukázala se být velice účinnou nefarmakologickou léčebnou strategií u vybraných pacientů se srdečním selháním. Tím hlavním problémem je, že k již výše zmíněnému příznivému účinku SRL však nedochází asi u 1/3 nemocných (11,51). Hlavní pozornost je proto věnována upřesnění výběru pacienta a tím zlepšení klinického výstupu resynchronizační terapie. Současný systém výběru pacientů k biventrikulární stimulaci je nedostatečný a v této době neexistuje žádná metodika, která by umožňovala identifikovat non-respondery s vysokou přesností. K relativně vysokému počtu non-responderů přispívá dále fakt, že i při správném výběru vhodného pacienta je odpověď na SRL ovlivněna mnoha dalšími faktory – přítomností jizevnaté tkáně (113), přítomnosti ischémie (114), správným umístěním stimulační elektrody, správným programováním přístroje, přítomností arytmií a event. i dalšími faktory (4,22,23,24). Odlišení non-responderů má však význam jak ekonomický, tak i etický, protože SRL je zatížena nemalým rizikem komplikací.

Za jednu z hlavních příčin non-responderství je považována nepřítomnost významné komorové dyssynchronie před implantací BS. Počáteční, menší, monocentrické studie přitom vesměs ukázaly, že echokardiografická kvantifikace komorové dyssynchronie umožňuje předpovědět respondery s dobrou senzitivitou a specificitou, a že echokardiografický průkaz komorové dyssynchronie umožňuje rozlišit respondery a non-respondery na SRL přesněji než šířka komplexu QRS na elektrokardiogramu (11,13,85,117). Proto byly jistým překvapením a zklamáním výsledky první multicentrické studie PROSPECT, že testované echokardiografické parametry nedokázaly dostatečně spolehlivě rozlišit respondery od non-responderů (59). Studie však měla řadu sporných bodů, které byly již zmíněny v úvodní části a které větší či menší mírou jistě ovlivnily výsledky této studie.

V naší předložené práci jsme dospěli k několika výsledkům, které se shodují s již dříve publikovanými závěry menších či větších studií (2,11,77): podobný počet responderů a non-responderů; respondeři a non-respondeři se vstupně nelišili v klinických ani základních echokardiografických parametrech, ale lišili se pouze v tíži komorové dyssynchronie a systolické dysfunkci PK; ve skupině responderů byly vstupně přítomny statisticky významně těžší známky interventrikulární dyssynchronie (analýza studie CARE HF rovněž potvrzuje význam hodnocení IVMD pro odhad dopadu SRL stejně jako další práce Stockburgera a spol. (90,94,101). Určitým problémem je, že tento parametr může být

ovlivněn řadou faktorů včetně přítomnosti plicní hypertenze. Výsledky logistické regrese a ROC analýzy v naší práci ukázaly, že kombinace parametrů IVMD a Sa se ukázala jako oprávněný prediktor respondera a non-respondera. Současně byly u responderů přítomny i významně těžší známky intraventrikulární dyssynchronie měřené parametrem Ts-lateral-septal delay a SPWMD. V subanalýze studie PROSPECT (107) byly z parametrů dyssynchronie identifikovány jako nejlepší stratifikátory odpovědi na SRL parametry IVMD a Ts-lateral-septal delay.

Ve skupině responderů došlo ke statisticky významnému zlepšení většiny sledovaných parametrů (klinických i echokardiografických) již po 3 měsících, což je opět v souladu s již některými publikovanými studii (např. studie MIRACLE) (2,90).

Úloha pravé komory při stanovení klinické odpovědi na SRL a vliv této léčby na změny funkce PK jsou známy velmi málo. V našem souboru byla u responderů přítomna významně lepší systolická funkce pravé komory před implantací a současně bylo v této skupině zaznamenáno i významné zlepšení systolické funkce obou komor ve srovnání se skupinou non-responderů. K významnému zlepšení systolické funkce PK u responderů však došlo až po 15 měsíčním sledování (ve srovnání s tím významné zlepšení systolické funkce LK bylo pozorováno již po 3 měsících). Zlepšení systolické funkce PK považujeme ve shodě s literárními údaji za dlouhodobý, multifaktoriální proces zahrnující: zlepšení systolické funkce LK a její remodelaci, zmenšení tíže mitrální regurgitace, zmenšení tíže plicní hypertenze a zlepšení diastolické funkce PK (89,112).

Naše práce (jako mnoho jiných předchozích) potvrdila význam hodnocení přítomnosti či nepřítomnosti komorové dyssynchronie před implantací SRL. V našem souboru bylo 24 nemocných bez průkazu komorové dyssynchronie před implantací. V této skupině nedošlo po 15 měsíčním sledování k významnému zlepšení žádného klinického ani echokardiografického parametru (naopak došlo k významné progresi mitrální regurgitace).

Při porovnání pacientů s ischemickou a neischemickou KMP bylo zjištěno, že pacienti s neischemickou KMP byli mladší, měli větší EDD LK, menší rozměr PK, lepší systolickou funkci PK a těžší známky komorové dyssynchronie. Po 15 měsíčním sledování tato skupina vykazovala statisticky významně větší remodelaci LK ve srovnání se skupinou ischemické KMP. V mortalitní studii CARE-HF byla pozorována rovněž významně menší reverzní remodelace LK (měřeno endsystolickým objemem LK) ve skupině ischemické KMP (94).

Efekt SRL byl u pacientů se sinusovým rytmem a fibrilací síní v naprosté většině sledovaných parametrů srovnatelný. Za zajímavé v rámci echokardiografického sledování

považujeme, že u pacientů se sinusovým rytmem bylo pozorováno významné zmenšení tíže mitrální regurgitace po SRL, k čemuž nedošlo ve skupině pacientů s fibrilací síní.

Dosavadní studie se SRL byly ve valné většině vyhrazeny pouze pro nemocné se sinusovým rytmem (v mnoha studiích byla fibrilace síní dokonce vyřazovacím kritériem), a proto doposud není tolik informací o klinické hodnotě SRL u nemocných s fibrilací síní jako ve skupině se sinusovým rytmem. Přitom fibrilace síní je u nemocných se srdečním selháním velmi častá a její výskyt se zvyšuje s věkem a pokročilostí srdečního selhání. V posledních letech se množí doklady z malých registrů a malých studií o tom, že v případě účinné SRL podmíněné vysokým procentem biventrikulární stimulace může být další průběh onemocnění srovnatelný s pacienty se sinusovým rytmem (36,48,67). Naše výsledky tyto literární údaje víceméně potvrzují, avšak významně rozdílné nálezy v tíži mitrální regurgitace v obou skupinách po SRL jsme v literatuře nezaznamenali.

Řada studií z nedávné doby (16,20,106) prokázala nepříznivý vliv pravokomorové hrotové stimulace jak na systolickou tak i na diastolickou funkci LK. Stimulace hrotu PK vede k srdeční aktivaci, která je podobná aktivaci při blokádě levého Tawarova raménka a důsledkem změněné aktivační sekvence je asynchronní aktivace komor, která je v dlouhodobém efektu spojena s abnormálním regionálním koronárním průtokem a porušeným metabolismem. V experimentu na zvířeti byl histologicky dokladován nepříznivý účinek této stimulace a echokardiografické studie prokázaly remodelaci a redistribuci masu svaloviny (64,91). Vlivem stimulace dochází k desorganizaci myofibril, vznikají dystrofické kalcifikace, hypertrofují Purkyňovy buňky a na buněčné úrovni dochází k desorganizaci mitochondrií. V chronicky stimulovaném srdci též byly prokázány zvýšené koncentrace tkáňového noradrenalinu (70).

U skupiny nemocných upgradovaných na biventrikulární stimulaci jsme pozorovali srovnatelný efekt SRL jako ve skupině primoimplantovaných. Tento nálezný je rovněž v souladu s některými již publikovanými pracemi s podobným počtem nemocných (47). Navíc byla zjištěna větší remodelace PK ve skupině upgradovaných, což může souviset s větší tíží komorové dyssynchronie před implantací v této skupině proti primoimplantovaným (92).

V současné době se testují nové metody ke kvantifikaci komorové dyssynchronie, jako např. 3D echokardiografie, speckle tracking, které by měly odstranit některé limitace metod testovaných ve studii PROSPECT (např. hodnocení komorové dyssynchronie z pouze omezených oblastí LK, odlišení pasivního pohybu myokardu od skutečné kontrakce). Zásadní otázkou však zůstává, zda problém respondera na SRL vyřeší pouze přesná

kvantifikace komorové dyssynchronie. Problém odpovědi na SRL se však jeví spíše jako multifaktoriální, zahrnující kromě hodnocení komorové dyssynchronie další důležité faktory, jako např. pozici elektrody ve vztahu k místu z nejpozděnější kontrakcí, přítomnost jizvy, přítomnost ischemie, optimální nastavení biventrikulárního stimulatoru a další. S ohledem na naše výsledky, kdy ze 24 nemocných, kteří před implantací neměli průkaz komorové dyssynchronie, bylo označeno 23 za non-respondery, se nabízí otázka, zda pacientům vstupně bez dyssynchronie vůbec implantovat BS, jinými slovy vstupní absenci komorové dyssynchronie považovat za velmi pravděpodobnou předpověď non-respondera.

Klinický, dlouhodobý význam optimalizace mezikomorového zpoždění (VVD) doposud nebyl potvrzen v žádné větší studii, opakovaně byl potvrzen pouze akutní, hemodynamický efekt (9,25,71). Současně není shoda na tom, zda optimalizaci provádět u všech pacientů po implantaci SRL či pouze u pacientů, kteří jsou považováni za non-respondery, a kterou metodu pro optimalizaci použít.

Hlavní přínos naší studie spočívá ve srovnání tří různých přístupů k optimalizaci VVD (echokardiografického, elektrokardiografického a automatizovaného). Podobnou studii jsme v literatuře nenalezli. Za podstatné považujeme zjištění, že žádná z použitých metod k optimalizaci VVD neměla významnější klinický dopad; počet klinických responderů se statisticky významně nelišil ve všech skupinách (význam nebyl prokázán ani v případě, kdy byla prokázána shoda echokardiografického a elektrokardiografického přístupu na VVD), a dále nebyl prokázán význam sekvenční stimulace proti simultánní. Ve světle výše uvedených výsledků a poznatků o fyziologii aktivace LK a PK (jež je za normálních okolností téměř současná) bychom doporučili paušálně nastavení VVD simultánní a pouze u nemocných označených za non-respondery optimalizovat VVD.

Naše studie měla některé limitace.

K hodnocení mechanické dyssynchronie nebyly použity některé z novějších echokardiografických metod kvantifikujících komorovou dyssynchronii (např. speckle tracking). Byly vybrány parametry, které byly v době implantace BS považovány za standard k jejímu hodnocení, posléze byl ale jejich význam zpochybněn některými multicentrickými randomizovanými studiemi.

Za významnou limitaci považujeme malý počet pacientů zařazených k optimalizaci mezikomorového zpoždění.

Hodnocení reverzní remodelace bylo prováděno pouze z přítomnosti redukce endsystolického a enddiastolického diametru LK, endsystolický a enddiastolický objem LK nebyl měřen u většiny pacientů.

6. Závěry

Do naší prospektivní studie bylo zařazeno 147 pacientů (z toho 143 pacientů bylo zahrnuto do výsledného hodnocení), kterým byl v letech 2005 - 2010 implantován biventrikulární systém na základě doporučení České kardiologické společnosti.

Ad 1)

Po 15 měsících bylo označeno za klinické respondery na SRL 87 pacientů (62 %) a 56 pacientů (38 %) za non-respondery. Při porovnání výchozích parametrů bylo zjištěno, že se tyto 2 skupiny statisticky významně lišily pouze v tíži komorové dyssynchronie a současně v tíži systolické dysfunkce pravé komory; u responderů byly přítomny statisticky významně těžší známky inter- i intraventrikulární dyssynchronie a systolická funkce pravé komory byla významně lepší. Kombinace parametrů IVMD a Sa se ukázala být oprávněným prediktorem respondera a non-respondera (PC = 74%).

Ad 2)

Ve skupině responderů došlo po 3 měsících ke statisticky významnému zlepšení u většiny klinických a echokardiografických parametrů (statisticky pouze nevýznamné zlepšení bylo zjištěno u systolické funkce pravé komory, tíže trikuspidální regurgitace a hodnoty NT-proBNP). Po 15 měsících ve skupině responderů bylo zaznamenáno již statisticky významné zlepšení systolické funkce pravé komory a současně došlo k dalšímu, významnému zlepšení EF LK a zmenšení EDD LK.

Ve skupině non-responderů jsme výše uvedené příznivé změny nezaznamenali. Naopak po 15 měsíčním sledování došlo k významné progresi trikuspidální a mitrální regurgitace.

Ad 3)

a/ Ve skupině pacientů původně s průkazem komorové dyssynchronie bylo zjištěno významné zlepšení ve většině klinických i echokardiografických parametrů. Ve skupině původně bez dyssynchronie tyto pozitivní změny nebyly zaznamenány v žádném ze sledovaných parametrů.

b/ Pacienti s neischemickou KMP byli mladší, měli větší EDD LK, menší rozměr PK, lepší systolickou funkci PK a těžší známky komorové dyssynchronie; po 15 měsíčním sledování tato skupina vykazovala statisticky významně větší remodelaci LK ve srovnání se skupinou ischemické KMP.

c/ Efekt SRL byl u pacientů se sinusovým rytmem a fibrilací síní v naprosté většině sledovaných parametrů srovnatelný. Za zajímavé v rámci echokardiografického sledování považujeme, že u pacientů se sinusovým rytmem bylo pozorováno významné zmenšení tíže mitrální regurgitace po SRL ve srovnání s pacienty s fibrilací síní.

d/ Ve skupině nemocných upgradovaných na biventrikulární stimulaci jsme zaznamenali srovnatelný efekt SRL jako ve skupině primoimplantovaných.

Ad 4)

Žádná z použitých metod k optimalizaci VV zpoždění nepřispěla k dalšímu zlepšení efektu SRL (počet klinických responderů se statisticky významně nelišil ve všech skupinách); současně nebyl prokázán význam sekvenční stimulace proti simultánní.

Závěrem lze konstatovat, že SRL se stala nedílnou součástí možností léčby pacientů se srdečním selháním. I když dostupná data z velkých klinických studií poskytují indikační jistotu u velké většiny těchto nemocných, nadále existuje prostor pro zpřesnění indikačních kritérií v určitých podskupinách pacientů a pro optimalizaci této terapie.

Problém odpovědi na SRL se jeví jako multifaktoriální, zahrnující kromě hodnocení komorové dyssynchronie další důležité faktory jako pozici elektrody ve vztahu k místu s nejpozděnější kontrakcí, přítomnost jizvy, přítomnost ischémie, optimální nastavení biventrikulárního stimulatoru a další.

Z pohledu echokardiografie považujeme za důležité, že se v současné době testují v rámci randomizovaných studií nové metody ke kvantifikaci komorové dyssynchronie, jako např. 3D echokardiografie či speckle tracking, které by měly odstranit některé limitace metod testovaných ve studii PROSPECT.

6.1. Souhrn z hlediska přínosu výzkumu, přínosu doktoranda k řešení disertační práce, zdůvodnění původnosti

CHSS je předmětem zvýšeného zájmu lékařské veřejnosti, a to především pro vysoký počet postižených a také s ohledem na výsledné socioekonomické dopady. Navzdory významnému pokroku v medikamentózní léčbě CHSS je dlouhodobá prognóza nemocných nepříznivá a populace nemocných s významným omezením narůstá. Proto se rozvíjejí moderní nefarmakologické metody léčby CHSS. Jednou z nich je i SRL. Porozumění vztahu mezi echokardiografií a SRL nám umožní lépe identifikovat potencionální respondery a non-respondery, což je vzhledem k relativně vysoké ceně této léčby velmi důležité. Porovnání našich a dosud publikovaných výsledků je z výše uvedených důvodů jistě dalším přínosem tohoto výzkumu.

Během postgraduálního studia se doktorand postupně zapojil a podílel na několika aktivitách různě intenzivně spjatých s řešeným problémem; v letech 2009 - 2011 byl hlavním řešitelem grantu GAUK týkajícího se popisované problematiky „Úloha echokardiografie při optimalizaci biventrikulárního stimulátoru“ - č. grantu 66809; od roku 2005 vede specializovanou poradnu pro srdeční selhání a SRL; prováděl všechna echokardiografická vyšetření u sledovaného souboru.

Důkazem významu výzkumu a jeho původnosti jsou zejména tři původní práce (z toho dvě publikované v časopisech s IF) (viz přílohy), dále pak prezentace výsledků na významných mezinárodních kardiologických akcích.

7. Použitá literatura

1. AARONSON, K.D. – SCHWARTZ, J.S. – CHEN, T.M. – WONG, – K.L. – GOIN, J.E. – MANCINI, D.M. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*, 1997, vol. 95, no. 12, s. 2660-2667.
2. ABRAHAM, W.T. - FISCHER, W.G. - SMITH, A.L. - DELURGIO, D. B. – LEON, A.R. – LOH, E. – KOCOVIC, D.Z. – PACKER, M. – CLAVELL, A.L.- HAYES, D.L.- ELLESTAD, M. – TRUPP, R.J. – UNDERWOOD, J.- PICKERING, F. – TRUEX, C. – MCATEE, P.- MESSENGER, J.; Miracle Study Group. Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002, vol. 346, no. 24, s. 1845-1853.
3. ABRAHAM, W.T. – GRAS, D. – YU, C.M. - GUZZO L. – GUPTA, M.S.; FREEDOM Steering Committee. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *Am Heart J*, Jun 2010, vol. 159, no. 6, s. 944-948.
4. ADELSTEIN, E.C. - SABA, S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2007; vol. 153 no. 1, s. 105-112.
5. AL MAJED, N.S. – MCALISTER, F.A., BAKAL, J.A. – EZEKOWITZ, J.A. Meta-analysis: Cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*, 2011, vol. 154, no. 6, s. 401-412.
6. AURICCHIO, A. – PRINZEN, F.W. Non-responders to cardiac resynchronization therapy – the magnitude of the problem and the issues. *Circ J*, 2011, vol. 75, no. 3, s. 521-527.

7. AURICCHIO, A. – STELLBRINK, C. – BLOCK, M. - SACK, S. – VOGT, J. – BAKKER, P. – KLEIN, H. – KRAMER, A. – DING, J. – SALO, R. – TOCKMAN, B. – POCHE, T. – SPINELLI, J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*, 1999, vol. 99, no. 23, s. 2993-3001.
8. BADER, H. – GARRIQUE, S. – LAFITTE, S. – REUTER, S. – JAÏS, P. – HAÏSSAGUERRE, M. – BONNET, J. – CLEMENTY, J. – ROUDAUT, R. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 2004 vol. 43, no. 2, s. 248-256.
9. BAKER, J.H. - TURK, K. – PIRES, L.A. – KOWAL, R.C. – PACIFICO, A. - MCKENZIE JP. Optimization of interventricular timing delay in biventricular pacing: Results from the RHYTHM ICD V-V Optimization Phase study. *Heart Rhythm*, 2005, vol. 2, no. 5, s. S205-S206.
10. BAKKER, P.F. – MEIJBURG, H. - DE JONGE, N. – VAN MECHELEN, R. – WITTKAMPF, F. – MOWER, M. – THOMAS, A. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure (abstr.). *PACE*, 1994 vol. 17, s. 820.
11. BAX, J.J. – BLEEKER, G.B. - MARWICK, T.H. – MOLHOEK, S.G. - BOERSMA, E. – STEENDIJK, P. – VAN DER WALL, E.E. – SCHALIJ, M.J. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2004, vol. 44, no. 9, s. 1834-1840.
12. BAX, J.J. – GORSCAN, J. 3RD. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 53, no. 21, s. 1933-1943.

13. BAX, J.J. – MOLHOEK, S.G. – VAN ERVEN, L. – VOOGD, P.J. – SOMER, S. - BOERSMA, E. - STEENDIJK, P. - SCHALIJ, M.J. - VAN DER WALL, E.E. Usefulness of myocardial tissue doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2003 vol. 91, no. 1, s. 94-97.
14. BAX, J.J. – MARWICK, T.H. – MOLHOEK, S.G. – BLEEKER, G.B. – VAN ERVEN, L. – BOERSMA, E. – STEENDIJK, P. – VAN DER WALL, E.E. – SCHALIJ, M.J. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*, 2003, vol. 91, no. 10, s. 1238-1240.
15. BECKER, M. – KRAMANN, R. – FRANKE, A. – BREITHARDT, O.A. – HEUSSEN, N. – KNACKSTEDT, C. – STELLBRINK, C. – SCHAUERTE, P. - KELM, M. – HOFFMANN, R. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28, no. 10, s. 1211-1220.
16. BEDOTTO, J.B. - GRAYBURN, P.A. – BLACK, W.H. – RAYA, T.E. – MCBRIDE, V. – HSIA, H.H. – EICHHORN, E.J. Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1990, vol. 15, no. 3, s. 658-664.
17. BEFELER, B. - BERKOVITS, B.V. – ARANDA, J.M. – SUNG, R.J. – MOLEIRO, F. – CASTELLANOS, A. Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special reference to its use in the evaluation of intraventricular reentry. *Eur J Cardiol*, 1979, vol. 9, no. 5, s. 369-378.
18. BERNARD, A. – DONAL, E. – LECLERCQ, C. – OLLIVIER, R. – SCHNELL, F. – DE PLACE, C. – DAUBERT, J.C. – MABO, P. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*, 2011, vol. 148, no. 3, s. 289-294.

19. BESHAI, J.F. – GRIMM, R.A. – NAGUEH, S.F. – BAKER, J.H. 2ND – BEAU, S.L. – GREENBERG, S.M. – PIRES, L.A., TCHOU P.J. RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*, 2007, vol. 357, no. 24, s. 2461-71.
20. BETOCCHI, S. – PISCIONE, F. – VILLARI, B. – PACE, L. – CIARMIELLO, A. – PERRONE – FILARDI, P. - SALVATORE, C. – SALVATORE, M. – CHIARIELLO, M. Effects of induced asynchrony on left ventricular diastolic function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1993, vol. 21, no. 5, s. 1124-1131.
21. BLANC, J.J. - ETIENNE, Y. - GILARD, M. – MANSOURATI, J. – MUNIER, S. – BOSCHAT, J. – BENDITT, J.G. – LURIE, K.G. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 10, s. 3273-3277.
22. BLEEKER, G.B. – KAANDORP, T.A. – LAMB, H.J. – BOERSMA, E. – STEENDIJK, P. - DE ROOS, A.- VAN DER WALL, E.E. - SCHALIJ, M.J. – BAX, J.J. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2006, vol. 113, no. 7, s. 969-76.
23. BLEEKER, G.B. – SCHALIJ, M.J. – HOLMAN, E.R. – STEENDIJK, P. - VAN DER WALL, E.E., BAX, J.J. Cardiac resynchronization therapy in patients with systolic left ventricular dysfunction and symptoms of mild heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2006, vol. 98, no. 2, s. 230-235.
24. BLEEKER, G.B. – SCHALIJ, M.J. - VAN DER WALL, E.E. – BAX, J.J. Posterolateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, vol. 17, no. 8, s. 899-901.
25. BORIANI, G. – MÜLLER, C.P. – SEIDL, K.H., GROVE, R., VOGT, J. – DANSCHERL, W. – SCHUCHERT, A. – DJIANE, P. – BIFFI, M. – BECKER, T. –

- BAILLEUL, C. – TRAPPE, H.J. Resynchronization for the Hemodynamic treatment for Heart Failure Management II Investigators. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J*, 2006, vol. 151, no. 5, s. 1050-1058.
26. BRECKER, S.J. – XIAO, H.B. – SPARROW, J. – GIBSON, D.G. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1992, vol. 340, no. 8831, s. 1308-1312.
27. BRISTOW, M.R. – SAXON, L.A. – BOEHMER, J. - KRUEGER, S. – KASS, D.A. – DE MARCO, T. – CARSON, P. – DICARLO, L. – DEMETS, D. – WHITE, B.G. – DEVRIES, D.W. – FELDMAN, A.M.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004, vol. 350, no. 21, s. 2140-2150.
28. BURRI, H. – DOMENICHINI, G. – SUNTHORN, H. – FLEURY, E. – STETTLER, C. – FOULKES, I – SHAH, D. Right ventricular systolic function and cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2010, vol. 12, no. 3, s. 389-394.
29. CAZEAU, S. - BORDACHAR, P. – JAUVERT, G. – LAZARUS, S. – ALONSO, C. – VANDRELL, M.C. – MUGICA, J. - RITTER, P. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, vol. 26, no. 1 Pt 2, s. 137-143.
30. CAZEAU, S. – LECLERCQ, C. – LAVERGNE, T. – WALKER, S. – VARMA, C. - LINDE, C. – GARRIGUE, S. – KAPPENBERGER, L. – HAYWOOD, G.A. – SANTINI, M. - BAILLEUL, C. – DAUBERT, J.C.; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 2001, vol. 344, no. 12, s. 873-880.

31. CAZEAU, S. – RITTER, P. - LAZARUS, A. – GRAS, D. – BACKDACH, H. – MUNDLER, O. – MUGICA, J. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *PACE*, 1996, vol. 19, no. 11 Pt 2, s. 1748-1757.
32. CLELAND, J.G. – DAUBERT, J.C. – ERDMANN, E. – FREEMANTLE, N. – GRAS, D. – KAPPENBERGER, L. – TAVAZZI, L.; The Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) Study investigators. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 15, s. 1539-1549.
33. DAUBERT, C. – GOLD, M.R. – ABRAHAM, W.T. - GHIO, S. – HASSAGER, C. – GOODE, G. – SZILI-TÖRÖK, T. – LINDE, C.; REVERSE study group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, no. 20, s. 1837-1846.
34. DE TERESA, P.A. – CHAMORO, J.L. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. Proceedings, VIIIth World Symposium of Cardiac Pacing 1983; Vienna, Austria: 95-100.
35. DELGADO, V. – YPENBURG, C. - VAN BOMMEL, R.J. – TOPS, L.F. – MOLLEMA, S.A. – MARSAN, N.A. - BLEEKER, G.B. – SCHALIJ, M.J. – BAX, J.J. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 51, no. 20, s. 1944-1952.
36. DELNOY, P.P. – OTTERVANGER, J.P. – LUTTIKHUIS, H.O. – ELVAN, A. – MISIER, A.R. - BEUKEMA, W.P. - VAN HEMEL, N.M. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*, 2007, vol. 99, no. 9, s. 1252-1257.

37. DICKSTEIN, K. – VARDAS, P.E. – AURICCHIO, A. – DAUBERT, J.C. – LINDE, C. – MCMURRAY, J. – PONIKOWSKI, P. – PRIORI, S.G. – SUTTON, R. – VAN VELDHUISEN, D.J.; ESC Committee for Practice Guidelines. 2010 Focussed update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J*, 2010, vol. 12, no. 11, s. 1526-1536.
38. DISALVO, T.G. – MATHIER, M., SEMIGRAN, M.J., DEC, G.W. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1995, vol. 25, no. 5, s. 1143-1153.
39. DOHI, K. – SUFFOLETTO, M. – GANZ, L. – ZENATI, M. – GORCSAN, J. 3RD. Utility of echocardiographic tissue synchronization imaging to redirect left ventricular lead placement for improved cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005, vol. 28, no. 5, s. 461-465.
40. DOHI, K. – SUFFOLETTO, M.S. – SCHWARTZMAN, D. - GANZ, L. – PINSKY, M.R. - GORCSAN, J. 3RD. Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2005, vol. 96, no. 1, s. 112-116.
41. DONAL, E. - DE CHILLOU, C. - MAGNIN-POULL, I. – LECLERCQ, C. Imaging in cardiac resynchronization therapy: what does the clinician need? *Europace*, 2008, vol. 10 (suppl 3), s.70-72.
42. DURRER, D. – VAN DAM, R.T. – FREUD, G.E. – JANSE, M.J. – MEIJLER, F.L. - ARZBAECHER, R.C. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*, 1970, vol. 41, no. 6, s. 899-912.
43. ECKARDT, L. - KIRCHHOF, P. - BREITHARDT, G. – HAWERKAMP, W. Load-induced changes in repolarization: evidence from experimental and clinical data. *Basic Res Cardiol*, 2001, vol. 96, no. 4, s. 369-380.
44. FARWELL, D. - PATEL, N.R. - HALL, A. – RALPH, S. – SULKE, A.N. How

many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*, 2000, vol. 21, no. 15, s. 1246-1250.

45. FIELD, M.E., SOLOMON, S.D., LEWIS, E.F. – KRAMER, D.B. – BAUGHMAN, K.L. – STEVENSON, L.W. – TEDROW, U.B. Right ventricular dysfunction and adverse outcome in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail*, 2006, vol. 12, no. 8, s. 616-620.
46. FOSTER, A.H. – GOLD, M.R. - MC LAUGHLIN, J.S. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg*, 1995, vol. 59, no. 2, s. 294-300.
47. FRÖHLICH, G. – STEFFEL, J. - HÜRLIMANN, D. - ENSELEIT, F. - LÜSCHER, T.F. – RUSCHITZKA, F. – ABRAHAM, W.T. – HOLZMEISTER, J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J*, Jun 2010, vol. 31, no. 12, s. 1477-1485.
48. GASPARINI, M. – AURICCHIO, A. – REGOLI, F. – FANTONI, C. – KAWABATA, M. – GALIMBERTI, P. – PINI, D. – CERIOTTI, C. – GRONDA, E. – KLERSY, C. – FRATINI, S. – KLEIN, H.H. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 48, no. 4, s. 734-743.
49. GHIO, S. - CONSTANTIN, C. – KLERSY, C. – SERIO, A. – FONTANA, A. – CAMPANA, C. – TAVAZZI, L. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*, 2004, vol. 25, no. 7, s. 571-578.
50. GOLD, M.R. – FELICIANO, Z. – GOTTLIEB, S.S. - FISHER, M.L. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 1995, vol. 26, no. 4, s. 967-973.

51. GORCSAN, J. 3RD – TANABE, M.- BLEEKER, G.B. – SUFFOLETTO, M.S. – THOMAS, N.C. – SABA, S. – TOPS, L.F. – SCHALIJ, M.J. - BAX, J.J. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2007; vol. 50, no. 15, s. 1476-1483.
52. GRINES, C.L. – BASHORE, T.M. – BOUDOULAS, H. – OLSON, S. – SHAFER, P. – WOOLEY, CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 1989, vol. 79, no. 4, s. 845-853.
53. HADDAD, F. – DOYLE, R. – MURPHY, D.J. – HUNT, S.A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*, 2008, vol. 117, no. 13, s. 1717-1731.
54. HAVRANEK, E.P. - MASOUDI, F.A. - WESTFALL, - K.A. – WOLFE, P. – ORDIN, D.L. - KRUMHOLZ, H.M. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J*, 2002, vol. 143, no. 3, s. 412-417.
55. HAWKINS, N.M. – PETRIE, MC. – MACDONALD, M.R. – HOGG, K.J. – MCMURRAY, J.J. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony ? *Eur Heart J*, 2006, vol. 27, no. 11, s. 1270-1281.
56. HELM, R.H. – LECLERCQ, C. – FARIS, O.P. – OZTURK, C. – MCVEIGH, E. – LARDO, A.C. – KASS, D.A. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation*, 2005, vol. 111, no. 21, s. 2760-2767.
57. HOCHLEITNER, M. – HORTNAGL, H. – NG, C.K. – HÖRTNAGL, H. – GSCHNITZER, F. – ZECHMANN, W. Usefulness of physiologic dual-chamber

- pacing in the treatment of end stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1990, vol. 66, no. 2, s. 198-202.
58. CHARLES, R.G. Cardiac resynchronization therapy: when and for whom? *Eur Heart J*, 2002, vol. 4, no. Suppl D, s. 117-121.
59. CHUNG, E.S. – LEON, A.R. – TAVAZZI, L. – SUN, J.P., NIHOYANNOPOULOS, P. – MERLINO, J. - ABRAHAM, W.T. – GHIO, S. - LECLERCQ, C. - BAX, J.J. –YU, C.M. – GORCSAN, J. 3RD. - ST JOHN SUTTON, M. - DE SUTTER, J. - MURILLO, J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, 2008, vol. 17, no. 20, 2608-16.
60. JANSEN, A.H.M. – BRACKE, F. - VAN DANTZIG, J. M. - MEIJER, A – KORSTEN, E.H. – PEELS, K.H. – VAN HEMEL, NM. Optimization of pulsed wave tissue Doppler to predict left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006, vol. 19, no. 2, s. 185-191.
61. JEEVANANTHAM, V. - ZAREBA, W. – NAVANEETHAN, S. – FITZGERALD, D. – YU, C.M. – ACHILLI, A. – BAX, J.J. - DAUBERT, J. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiol J*, 2008, vol. 15, no. 3, s. 230-236.
62. KAPETANAKIS, S. - COOKLIN, M. - MONAGHAN, M.J. Mechanical resynchronization in biventricular pacing illustrated by real time transthoracic three dimensional echocardiography. *Heart*, 2004, vol. 90, no. 5, s. 482.
63. KAPETANAKIS, S. – KEARNEY, M.T. – SIVA, A. – GALL, N. – COOKLIN, M. – MONAGHAN, M.J. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*, 2005, vol. 112, no. 7, s. 992-1000.
64. KARPAWICH, P.P. – JUSTICE, C.D. – CAVITT, D.L. – CHANG, CH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine

- heart: an electrophysiologic, hemodynamic, and histopathologic evaluation. *Am Heart J*, 1990, vol. 119, no. 5, s. 1077-1083.
65. KASS, D.A. – CHEN, C.H. – CURRY, C. – TALBOT, M. – BERGER, R. – FETICS, B. – NEVO, E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*, 1999, vol. 99, no. 12, s. 1567-1573.
 66. KERLAN, J.E. – SAWHNEY, N.S. – WAGGONER, A.D. – CHAWLA, M.K. – GARHWAL, S. – OSBORN, J.L. – FADDIS, M.N. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2006, vol. 3, no. 2, s. 148-154.
 67. KHADJOOL, K. – FOLEY, P.W. – CHALIL, S. – ANTHONY, J. – SMITH, R.E. – FRENNEAUX, M.P. – LEYVA, F. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 2008, vol. 94, no.7, s. 879-883.
 68. KNEBEL, F. – SCHATTKER, S. – BONDKE, H. – EDDICKS, S. – GROHMANN, A. - BAUMANN, G. - BORGES, A.C. Circumferential 2D-strain imaging for the prediction of long term response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound*, 2008, vol. 6, s. 28.
 69. LECLERQ, C. – GRAS, D. - LE HELLOCO, A. – NICOL, L. – MABO, P. – DAUBERT, C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J*, 1995, vol. 29, no. 6, s. 1133-1141.
 70. LEE, M.A. – DAE, M.W. – LANGBERG, J.J. – GRIFFIN, J.C. – CHIN, M.C. – FINKBEINER, W.E. – OCONNELL, J.W. – BOTVINICK, E. – SCHEINMAN, M.M - ROSENQVIST, M. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol*, 1994, vol. 24, no. 1, s. 225-232.

71. LEÓN, A.R. – ABRAHAM, W.T. – BROZENA, S. – DAUBERT, J.P. – FISHER, W.G. – GURLEY, J.C. – LIANG, C.S. – WONG, G.; InSync III Clinical Study Investigators. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 46, no. 12, s. 2298-304.
72. LINDE, C. – GOLD, M. – ABRAHAM, W.T. – DAUBERT, J.C.; REVERSE Study group. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure-the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*, 2006, vol. 151, no. 2, s. 288-294.
73. MEHDIRAD, A.A. - NELSON, S.D. - LOVE, C.J. - SCHAAL, S.F. – TCHOU, P.J. QRS duration widening: reduced synchronization of endocardial activation or transseptal conduction time ? *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, vol. 21, no. 8, s. 1589-1594.
74. MELUZÍN, J. – NOVÁK, M. – LIPOLDOVÁ, J. – OZÁBALOVÁ, E. Úskalí echokardiografického hodnocení asynchronie kontrakce levé komory ve vztahu k léčbě biventrikulární stimulací. *Cor Vasa*, 2009, vol. 51, no. 1, s. 25-31.
75. MELUZIN, J – SPINAROVA, L. – HUDE, P. – KREJCI, J. – KINCL, V. – PANOVSKY, R. – DUSEK, L. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, vol. 18, no. 5, s. 435-444.
76. MIYAZAKI, C. – POWELL, B.D. – BRUCE, C.J. – ESPINOSA, R.E. - REDFIELD, M.M. – MILER, F.A. – HAYES, D.L. – CHA, Y.M. – OH, J.K. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. *Circulation*, 2008, vol. 117, no. 20, s. 2617-2625.

77. MOLLEMA, S.A. – BLEEKER, G.B. - VAN DER WALL, E.E. – SCHALIJ, M.J. - BAX J.J. Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol*, 2007, vol. 100, no. 11, s. 1665-1670.
78. MORTENSEN, P.T. – SOGAARD, P. – MANSOUR, H. – PONSONAILLE, J. – GRAS, D. - LAZARUS, A. – REISER, W. – ALONSO, C. – LINDE, C.M. – LUNATI, M. – KRAMM, B. – HARRISON, E.M. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, vol. 27, no. 3, s. 339-345.
79. MOSS, A.J. – HALL, W.J. – CANNOM, D.S. – KLEIN, H. – BROWN, M.W. – DAUBERT, J.P. – ESTES, N.A. 3RD – FOSTER, E. – GREENBERG, H. – HIGGINS, S.L. – PFEFFER, M.A. – SOLOMON, S.D. – WILBER, D. – ZAREBA, W.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events (MADIT-CRT). *N Engl J Med*, 2009; vol. 361, no. 14, s. 1329-1338.
80. NESSER, H.J. – WINTER, S. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography*, 2009, vol. 26, no. 3, s. 324-336.
81. NISHIMURA, R.A. – HAYES, D.L. – HOLMES, D.R. – TAJIK, A.J. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization study. *J Am Coll Cardiol*, 1995, vol. 25, no. 2, s. 281-288.
82. NOTABARTOLO, D. - MERLINO, J.D. – SMITH, A.L. – DELURGIO, D.B. – VERA, F.V. – EASLEY, K.A. – MARTIN, R.P. – LEÓN, A.R. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardio*, 2004, vol. 94, no. 6, s. 817-820.
83. PARREIRA, L. – SANTOS, J.F. – MADEIRA, J. - MENDES, L. – SEIXO, F. – CAETANO, F. - LOPES, C. - VENÂNCIO, J. – MATEUS, A. – INÊS, J.L. –

- MENDES, M. Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimization on acute results. *Rev Port Cardiol*, 2005, vol. 24, no. 11, s. 1355-1365.
84. PEICHL, P. - RIEDLBAUCHOVÁ, L. Patofyziologie srdečního selhání a mechanismus srdeční resynchronizační terapie. *Kardiologická revue – mimořádné vydání*, 2004, s.7-11.
85. PENICKA, M. – BARTUNEK, J. - DE BRUYNE, B. – VANDERHEYDEN, M. – GOETHALS, M. – DE ZUTTER, M. – BRUGADA, P. – GEELLEN, P. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue doppler imaging echocardiography. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 8, s. 978-983.
86. PEREGO, G.B. – CHIANCA, R. – FACCHINI, M. – FRATTOLA A. – BALLA, E. – ZUCCHI, S. – CAVAGLIA, S. – VICINI, I. – NEGRETTO, M. – OSCULATI, G. Simultaneous vs. Sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail*, 2003, vol. 5, no.3, s. 305-313.
87. PITZALIS, M.V. – IACOVIELLO, M. - ROMITO, R. MASSARI, F. – RIZZON, B. – LUZZI, G. – GUIDA, P. – ANDRIANI, A. – MASTROPASQUA, F. - RIZZON, P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 40, no. 9, s. 1615-1622.
88. POPOVIĆ, Z.B. – GRIMM, R.A. – PERLIC, G. – CHINCHOY, E. – GERACI, M. – SUN, J.P. – DONAL, E. – XU, X.F. – GREENBERG, N.L. – WILKOFF, B.L. – THOMAS, J.D. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002; vol. 13, no. 12, s. 1203-1208.
89. PRAUS, R. – HAMAN, L. – TAUCHMAN, M. – BLAHA, V. – PARIZEK, P. Cardiac resynchronization therapy in clinical responders: right ventricular

echocardiographic changes at mid-term follow-up. *Acta Cardiol*, 2012, vol. 67, no. 3, s. 311-316.

90. PRAUS, R. – HAMAN, L. – TAUCHMAN, M. – PUDIL, R. – BLAHA, V. – PARIZEK, P. Echocardiographic changes after cardiac resynchronization therapy. *Kardiol Pol*, 2012, vol. 70, no. 12, s. 1250-1257.
91. PRINZEN, F.W. – CHERIEX, E.C. – DELHAAS, T. – VAN OOSTERHOUT, M.F. – ARTS, T. – WELLENS, H.J. – RENEMAN, R.S. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J*, 1995, vol. 130, s. 1045-1053.
92. RAJAGOPALAN, N. – SUFFOLETTO, M.S. – TANABE, M. – MISKE, G. - THOMAS N.C. - SIMON, M.A. – BAZAZ, R. – GORCSAN, J. 3RD - LÓPEZ – CANDALES, A. Right ventricular function following cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2007, vol. 100, no. 9, s. 1434-1436.
93. RIEDLBAUCHOVÁ, L. – KAUTZNER, J. - FRÍDL, P. Influence of different atrioventricular and interventricular delays on cardiac output during cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005, vol. 28, Suppl.1, s. 19-23.
94. RICHARDSON, M. – FREEMANTLE, N. – CALVERT, M.J. – CLELAND, J.G. – TAVAZZI, L.; CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28, no. 15, s. 1827-1834.
95. SCUTERI, L. – RORDORF, R. – MARSAN, N.A. – LANDOLINA, M. – MAGRINI, G. – KLERSY, C. – FRATTINI, F. – PETRACCI, B. – VICENTINI, A. - CAMPANA, C. – TAVAZZI, L. – GHIO, S.. Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac

- resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, vol. 32, no. 8, s. 1040-1049.
96. SCHOELLER, R. - ANDRESEN, D. - BÜTTNER, P. – OEZCELIK, K. – VEY, G. – SCHRÖDER, R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1993, vol. 71, no. 8, s. 720-726.
97. SIPAHI, I. – CARRIGAN, T.P. – ROWLAND, D.Y. – STAMBLER, B.S. – FANG, J.C. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2011, vol. 171, no. 16, s. 1454-1462.
98. SOGAARD, P. - EGEBLAD, H. – KIM, W.Y. – JENSEN, H.K. – PEDERSEN, A.K. – KRISTENSEN, B.O. - MORTENSEN, P.T. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodelling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 40, no. 4, s. 723-730.
99. SOGAARD, P. – EGEBLAD, H. – PEDERSEN, A.K. – KIM, W.Y. – KRISTENSEN, B.O. – HANSEN, P.S. – MORTENSEN, P.T. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation*, 2002, vol. 106, no. 16, s. 2078-2084.
100. SOGAARD, P. – HASSAGER, C. Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol*, 2004, vol. 19, no. 5, s. 447-51.
101. STOCKBURGER, M. - FATEH-MOGHADAM, S. – NITARDY, A. – CELEBI, O. – KREBS, A. – HABEDANK, D. – DIETZ, R. Baseline Doppler parameters are useful predictors of chronic left ventricular reduction in size by cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2008, vol. 10, no. 1, s. 69-74.
102. ŠPINAR, J. – VÍTOVEC, J. - HRADEC, J. – MÁLEK, I. – MELUZÍN, J. – ŠPINAROVÁ, L. – HOŠKOVÁ, L. – HEGAROVÁ, M. – LUDKA, O. –

- TÁBORSKÝ, M. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, 2011. *Cor Vasa*, 2012, vol. 54, s.161–182.
103. TÁBORSKÝ, M. – KAUTZNER, J. – BYTEŠNÍK, J. – LUKL, J. – PAŘÍZEK, P. – NEUŽIL, P. – FIALA, M. – KOZÁK, M. – KŘIVAN, L. – NOVÁK, M. – KRAUSOVÁ, R. – VLAŠÍNOVÁ, J. – LEFFLEROVÁ, K. – TAUCHMAN, M. – VOPÁLKA, M. – JANOUŠEK, J. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu (2005). *Supplementum Cor Vasa*, 2005, vol. 47, no. 9, s. 59-68.
104. TÁBORSKÝ, M. – KAUTZNER, J. – BYTEŠNÍK, J. – ČIHÁK, R. – HAMAN, L. – HEINC, P. – KOZÁK, M. – KŘIVAN, L. – LEFFLEROVÁ, K. – LUKL, J. – PŠENIČKA, M. – ŠEDIVÁ, L. – VLAŠÍNOVÁ, J. – TAUCHMAN, M. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009. *Cor Vasa*, 2009; vol. 51, no. 9, s. 602-614.
105. TANG, A.S. – WELLS, G.A. – TAKAJIC, M. – ARNOLD, M.O. – SHELDON, R. – CONNOLLY, S. – HOHNLOSER, S.H. – NICHOL, G. – BIRNIE, D.H. – SAPP, J.L. – YEE, R. – HEALEY, J.S. – ROULEAU, J.L.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 2010, vol. 363, no. 25, s. 2385-2395.
106. TSE, H.F. – LAU, C.P. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol*, 1997, vol. 29, no. 4, s. 744-749.
107. VAN BOMMEL, R.J. – BAX, J.J. – ABRAHAM, W.T. – CHUNG, E.S. – PIRES, L.A. – TAVAZZI, L. – ZIMETBAUM, P.J. – GERRITSE, B. – KRISTIANSSEN, N. – GHIO, S. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a Predictors of Response to CRT (PROSPECT) sub-analysis. *Eur Heart J*, 2009, vol. 30, no.20, s. 2470-2477.

108. VAN DE VEIRE, N.R. – BLEEKER, G.B. – YPENBURG, C. - DE SUTTER, J. - AJMONE MARSAN, N. – HOLMAN, E.R. - VAN DER WALL, E.E. - SCHALIJ, M.J. – BAX, J.J. Usefulness of triplane tissue Doppler imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2007, vol. 100, no. 3, s. 476-482.
109. VAN DE VEIRE, N.R. – YU, C.M. - AJMONE-MARSAN, N. – BLEEKER, G.B. – YPENBURG, C., DE SUTTER, J. – ZHANG, Q. – FUNG, J.W. – CHAN, J.Y. – HOLMAN, E.R. - VAN DER VALL, E.E. – SCHALIJ, M.J. – BAX, J.J. Triplane tissue Doppler imaging: a novel three-dimensional imaging modality that predicts reverse left ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Heart*, 2008, vol. 94, no. 3, s. e9.
110. VANDERHEYDEN, M. - DE BACKER, T. - RIVERO-AYERZA, M. – GEELEN, P. – BARTUNEK, J. – VERSTREKEN, S. - DE ZUTTER, M. – GOETHALS, M. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2005, vol. 2, no. 10, s. 1066-1072.
111. VICTOR, F. – LECLERQ, C. – MABO, P. – PAVIN, D. – DEVILLER, A. – DE PLACE, C. – PEZARD, P. – VICTOR, J. – DAUBERT, C. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol*, 1999, vol. 33, no. 2, s. 311-316.
112. VOELKEL, N.F. – QUAIFFE, R.A. – LEINWAND, L.A. - BARST, R.J. – MCGOON, M.D. – MELDRUM, D.R. – DUPUIS, J. – LONG, C.S. – RUBIN, L.J. – SMART, F.W. – SUZUKI, Y.J. - GLADWIN, M. – DENHOLM, E.M. – GAIL, D.B. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 17, s. 1883-1891.
113. WEIDEMANN, F. – NIEMANN, M. – HERRMANN, S. – KUNG, M. - STÖRK, S. – WALLER, C. – BEER, M. – BREUNIG, F. – WANNER, C. – VOELKER, W.

- ERTL, G. – BIJNENS, B. – STROTMANN, J.M. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28, no. 24, s. 3020-3026.
114. WINTER, R. – JUSSILA, R. – NOWAK, J. – BRODIN, L.A. Speckle tracking echocardiography is a sensitive tool for the detection of myocardial ischemia: a pilot study from the catheterization laboratory during percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, vol. 20, no. 8, 974-981.
115. XIAO, H.B. – BRECKER, S.J. – GIBSON, D.G. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1992, vol. 68, no. 4, s. 403-407.
116. YU, C.M. – FUNG, J.W. – CHAN, C.K. – CHAN, Y.S. – ZHANG, Q. – LIN, H. – YIP, G.W. – KUM, L.C. – KONG, S.L. – ZHANG, Y. – SANDERSON, J.E. Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, vol. 15, no. 9, s. 1058-1065.
117. YU, C.M. – FUNG, J.W. – ZHANG, Q. – CHAN, C.K. – CHAN, Y.S. – LIN, H. – KUM, L.C. – KONG, S.L. – ZHANG, Y. – SANDERSON, J.E. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2004, s. 110, no. 1, s. 66-73.
118. YU, C.M. – FUNG, W. H. – LIN, H. – ZHANG, Q. – SANDERSON, J.E. – LAU, C.P. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2003, vol. 91, no. 6, s. 684-688.
119. YU, C.M. – GORCSAN, J. 3RD – BLEEKER, G.B. – ZHANG, Q. – SCHALIJ, M.J. – SUFFOLETTO, M.S. – FUNG, J.W. – SCHWARTZMAN, D. – CHAN, Y.S. – TANABE, M. – BAX, J.J. Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after

cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2007, vol. 100, no. 8, s. 1263-1270.

120. ZHANG, Q. – YU, C.M. – FUNG, J.W. – ZHANG, Y. – CHAN, Y.S. – CHAN, H.C. – YIP, G.W. – SANDERSON, J.E. Assessment of the effect of cardiac resynchronization therapy on intraventricular mechanical synchronicity by regional volumetric changes. *Am J Cardiol*, 2005, vol. 95, no. 1, s. 126-129.

8. Přílohy

Jako přílohy jsou uvedeny publikované původní práce související s tématem disertační práce a dotazník pro pacienty se srdečním selháním.

Seznam příloh:

1. Dotazník pro pacienty se srdečním selháním
2. Kopie článku v časopisu Cor Vasa (leden 2010)
3. Kopie článku v časopisu Acta Cardiologica (IF 0.605) (červen 2012)
4. Kopie článku v časopisu Kardiologia Polska (IF 0.515) (prosinec 2012)

DOTAZNÍK PRO PACIENTY SE SRDEČNÍMI POTÍŽEMI

Následující otázky se týkají toho, do jaké míry Vám během minulého měsíce bránily srdeční potíže žít tak, jak byste chtěl/a. Níže uvedené položky popisují, jak mohou být lidé se srdečními potížemi různým způsobem ovlivněni. Pokud si jste jist/a, že se Vás nějaká položka netýká nebo nesouvisí s Vašimi srdečními potížemi, pak zakroužkujte 0 (ne) a přejděte k další položce. Pokud se Vás položka týká, zakroužkujte číslo udávající, do jaké míry Vám to bránilo žít tak, jak byste chtěl/a.

Bránily Vám srdeční potíže během minulého měsíce žít tak, jak byste chtěl/a, protože:

	ne	velmi málo	1	2	3	4	velmi mnoho
1. způsobily, že Vám otékaly kotníky, nohy apod.?	0	1	2	3	4	5	
2. Vás přiměly si přes den sednout nebo lehnout, abyste si odpočinul/a?	0	1	2	3	4	5	
3. způsobily, že pro Vás bylo obtížné chodit nebo vyjít schody?	0	1	2	3	4	5	
4. způsobily, že pro Vás bylo obtížné pracovat v domácnosti nebo na zahrádce?	0	1	2	3	4	5	
5. způsobily, že pro Vás bylo obtížné vydat se někam mimo domov?	0	1	2	3	4	5	
6. způsobily, že jste nemohl/a v noci dobře spát?	0	1	2	3	4	5	
7. narušily Vaše vztahy nebo společné činnosti s přáteli a příbuznými?	0	1	2	3	4	5	
8. Vám ztěžovaly práci, kterou si vyděláváte na živobytí?	0	1	2	3	4	5	
9. narušily Vaše činnosti ve volném čase, sportování nebo koníčky?	0	1	2	3	4	5	
10. narušily Váš sexuální život?	0	1	2	3	4	5	
11. způsobily, že jste jedl/a méně jídel, která máte rád/a?	0	1	2	3	4	5	
12. Vám způsobily dušnost?	0	1	2	3	4	5	
13. způsobily, že jste byl/a unavený/á, vyčerpaný/á nebo měl/a málo energie?	0	1	2	3	4	5	
14. způsobily, že jste ležel/a v nemocnici?	0	1	2	3	4	5	
15. jste měl/a výdaje za lékařskou péči?	0	1	2	3	4	5	
16. jste pociťoval/a vedlejší účinky léků?	0	1	2	3	4	5	
17. způsobily, že jste si připadal/a jako přítěž pro svou rodinu nebo přátele?	0	1	2	3	4	5	
18. vyvolaly u Vás pocit, že ztrácíte kontrolu nad svým životem?	0	1	2	3	4	5	
19. Vám způsobily starosti?	0	1	2	3	4	5	
20. způsobily, že jste měl/a potíže se soustředit nebo si něco zapamatovat?	0	1	2	3	4	5	
21. způsobily, že jste byl/a v depresi?	0	1	2	3	4	5	

